

Institut für Medizin

KERNFORSCHUNGSANLAGE JÜLICH

des Landes Nordrhein-Westfalen - e. V.

Messungen von Wasserverschiebungen
im Menschen unter physiologischen
und einigen pathologischen Zuständen

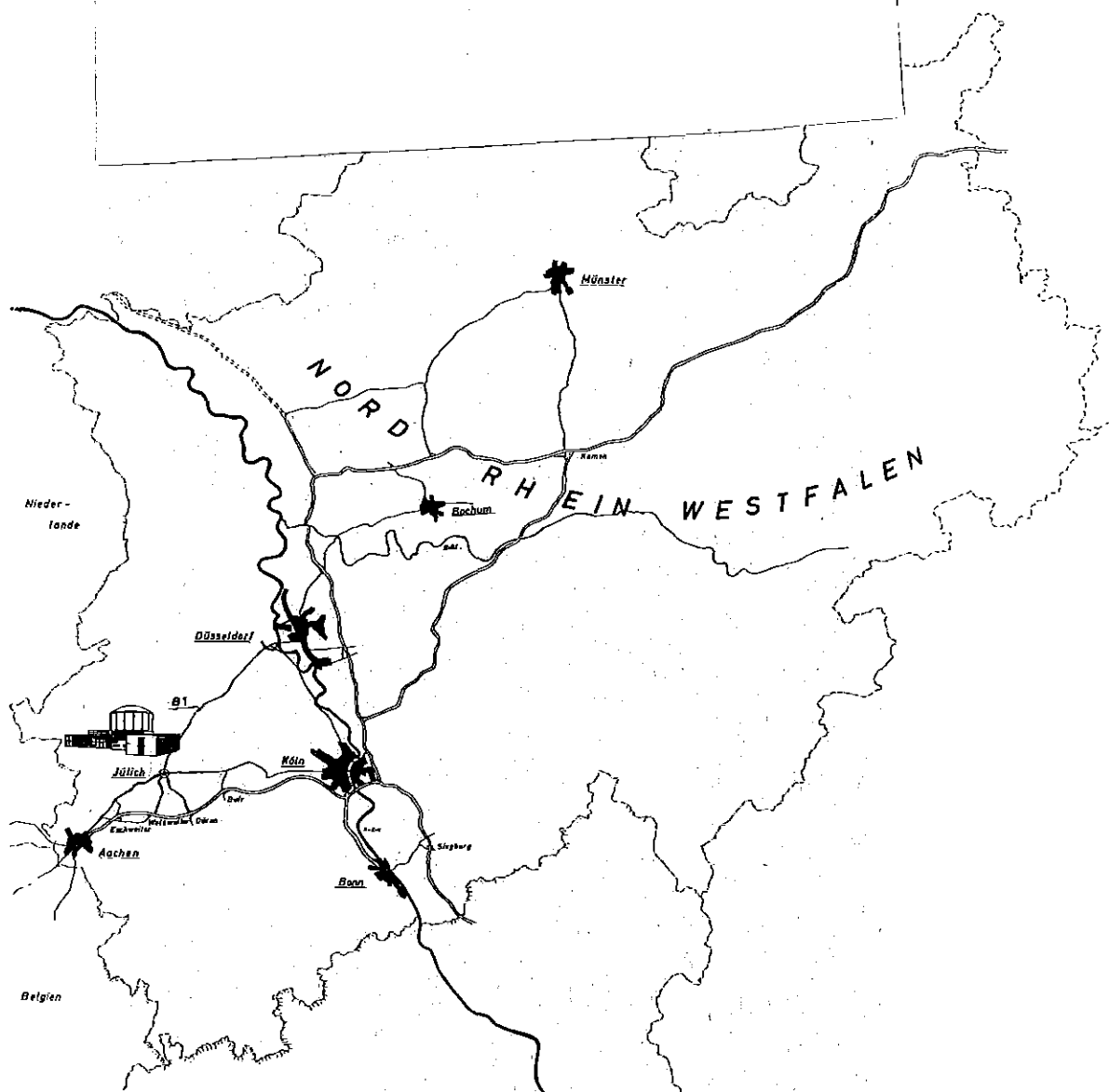
von

Heinz Robert Scholz

Jül - 471 - ME

März 1967

Als Manuskript gedruckt



Berichte der Kernforschungsanlage Jülich - Nr. 471

Institut für Medizin Jül - 471 - ME

Dok: Body Water - Methods of Measurement
 Body Water - Physiological Factors
 Body Water - Pathological Effects

DK: 612.014.461.08
 612.014.461 : 616

Zu beziehen durch: ZENTRALBIBLIOTHEK der Kernforschungsanlage Jülich,
 Jülich, Bundesrepublik Deutschland

Messungen von Wasserverschiebungen
im Menschen unter physiologischen
und einigen pathologischen Zuständen

von

Heinz Robert Scholz

Herrn Prof. Dr. med. R. Gross möchte ich für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes recht herzlich danken.

Für die großzügige und hilfsbereite Förderung sowie die freundliche Anleitung bei der experimentellen Durchführung der Arbeit bin ich Herrn Dr. med. F. Ritzl zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Dipl.-Phys. K. Kasperek möchte ich für den freundlichen Rat, den er mir bei allen physikalischen Problemen dieser Arbeit bereitwillig gewährte, Dank sagen.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. Einleitung	
I. Historisches	1
II. Verwendete Abkürzungen	3
III. Gesamtkörperwasserbestimmung	3
1. Exsikkationsmethode	3
2. Spez. Gewichtsmethode	4
3. Verdünnungsmethode	5
a) Verdünnung organischer Moleküle	6
b) Verdünnung isotopen Wassers	12
IV. Extrazellulärraumbestimmung	15
1. Verdünnung von Elektrolyten	15
2. Verdünnung von Nicht-Elektrolyten	19
V. Intrazellulärraumbestimmung	20
VI. Fragestellung	21
B. Methodik und Versuchsbeschreibung	
I.	
1. Gesamtkörperwasserbestimmung mit THO	24
2. Rechnerische Eliminierung eines zweiten inkorporierten Radioisotopes	28
II. Versuchsbeschreibung der THO-Ausscheidung unter der extrakorporalen Hämodialyse	35
III. Gesamtkörperwasserbestimmung mit Antipyrin	36
IV. Extrazellulärraumbestimmung mit Rhodanid	36
V. Beschreibung der Durstversuche	45
VI. Beschreibung der Untersuchung von Flüssigkeitsräumen bei Hyper- und Hypothyreosepatienten	47

	Seite
C. Ergebnisse	
Verhalten der Körperwasserräume	
I. bei gesunden Personen vor dem Durst- versuch und unter Durst	49
II. bei Hyper- und Hypothyreosepatienten vor und nach der Therapie	53
III. unter der extrakorporalen Hämodia- lyse	58
D. Diskussion	
I. Kritische Betrachtungen zur Strahlen- belastung bei Inkorporation einer Ra- dioaktivität unter besonderer Betrach- tung der Inkorporation von Tritium	59
II. Kritik der Ergebnisse I - III	64
E. Zusammenfassung	83
F. Literatur	86

A. E i n l e i t u n g

I. H i s t o r i s c h e s :

Gedanken über das tragende Medium, in welchem die Lebensvorgänge eines Organismus stattfinden, haben seit jeher medizinisches Denken und Handeln stark beschäftigt.

Nachdem bereits in der Koischen Humoralpathologie die Viersäftelehre, in *περὶ φύσιος ἀνθρώπου* = de natura hominis, mit ihren Formen Blut, Schleim gelber und schwarzer Galle von POLYBOS nach LITTRÉ, CHRIST, DIELS, GOMPER (1902) aufgestellt worden war, POSCHENRIEDER (1902) nennt HIPPOKRATES als Autor, dauerte es bis zu CLAUDE BERNARD (1813 - 1878) der dem Wasser mit 90 % Anteil am Gesamtorganismus diese tragende Rolle zuerkannte. Zu diesem Ergebnis gelangte er durch Gewichtsvergleiche zwischen ägyptischen Mumien und lebenden Menschen von ähnlicher Größe und Habitus (SCHWAB, KUEHNS, 1959). Diese nach heutigem Wissensstand zu hohen Werte finden nicht nur in der größeren Fehlerhaftigkeit der Geräte jener Zeit ihre Begründung. Die Methodik der Austrocknung oder Mumifizierung liefert durch Abgabe von Kohlendioxyd und anderen Gasen sowie neugebildeten Wassers selbst zu hohe Werte, wenn man diese mit den Ergebnissen der heute gebräuchlichen Verdünnungsmethoden vergleicht.

Seit der klaren Erkenntnis, daß Natriumchlorid in der interstitiellen oder extrazellulären Flüssigkeit und Kaliumphosphat in den Zellen vorherrscht, wurde das Gesamtkörperwasser aus zwei Anteilen bestehend, dem extrazellulären und intrazellulären, angesehen. Eine Aufteilung in die Kammern Zellen,

Blut und Interstitium, die durch Membranen unterschiedlicher Eigenschaft getrennt sind, erfolgte durch SCHADE und MENSCHEL (1923). Aus dem Interstitium, mit dem Blut auch als Extrazellulärraum dem Zellulärraum entgegengestellt, wurden in den letzten Jahren weitere physiologisch aktive Anteile erkannt. MERTZ (1962) teilte das Wasser des Extrazellulärraumes in vier Phasen ein: "(a) Plasmawasser, (b) leicht diffusible interstitielle Flüssigkeit einschließlich Lymphe, (c) schwer diffusible interstitielle Flüssigkeit im dichten Bindegewebe von Haut, Muskel, Knochen und Knorpel und (d) transzelluläre Flüssigkeitsanteile."

Der Extrazellulärraum ist bei den einzelnen Spezies auffallend gleich zusammengesetzt. Er weist Ähnlichkeiten zu der Elektrolytstruktur des Meerwassers auf. Zwar liegt die Salzkonzentration des heutigen Meerwassers zum Teil erheblich über der Extrazellulärflüssigkeit, doch diese Differenz erklärt sich wohl dadurch, daß seit dem ersten Verlassen des Meeres Hunderte von Millionen Jahren vergangen sind, und sich "der Salzgehalt des Meeres durch die in den vom Festland kommenden Flüssen mitgeführten Salze ständig vermehrt hat" (Zit.n. BLAND, 1959). Die Relation der einzelnen Elektrolyte ist fast die gleiche geblieben. Besonders ausgeprägt findet sich dieses Verhältnis im interstitiellen Anteil der Extrazellulärflüssigkeit, der weitgehend frei von Proteinen ist. Gegenüber dem Meerwasser mit seinem ungeheuren Volumen und Puffersubstanzen, und dadurch bedingter, fast konstanter Wasserstoffionenkonzentration, brauchten die das Meer verlassenden Organismen in Ihrer Extra-

zellulärflüssigkeit einen stärkeren Pufferanteil (Kohlensäure-bicarbonatmechanismus und Eiweiß). Dies ging auf Kosten des Chloridanteiles, welcher im Meerwasser einen größeren Raum einnimmt (BLAND, 1959).

II. V e r w e n d e t e A b k ü r z u n g e n :

Folgende Abkürzungen wurden in dieser Arbeit verwendet:

GKW = Gesamtkörperwasser

ECF = Extrazellulärflüssigkeit (Extrazellulärraum)

ICF = Intrazellulärflüssigkeit (Intrazellulärraum)

THO = Tritium enthaltendes Wasser

opm = counts per minute = gezählte Zerfälle pro Minute

KG = Körpergewicht

KF = Körperfett

III. G e s a m t k ö r p e r w a s s e r b e s t i m m u n g :

Von den Methoden, die zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers (GKW) maßgeblich beigetragen haben, können drei Arten grundsätzlich unterschieden werden.

1. E x s i k k a t i o n s m e t h o d e :

Die mit ihr gefundenen Werte liegen aus oben genannten Gründen zu hoch. Sie lieferte die ersten Aussagen über das Gesamtkörperwasser (BISCHOFF, 1863; VOLKMAN, 1874; CAMERER, 1902; SIEBECK, 1926; SKELTON, 1927 und MITCHELL, HAMILTON, STEGGERDA, BEAN, 1945).

2. Bestimmung des Gesamtkörperwassers mit Hilfe des spezifischen Gewichtes:

Dieser Methode liegt der von BEHNKE (1942) postulierte Gedanke zu Grunde, daß ein Organismus aus den beiden Anteilen Fett und fettfreiem Körpergewebe besteht. Der Wassergehalt dieser fettfreien Körpermasse, von ihm "lean body mass" genannt, ist konstant. Er beträgt im Mittel 73,2 % bei einer Standardabweichung von 2,11 %, wie PACE, RATHBUN (1945) beweisen konnten. OSSERMAN, PITTS, WELHAM, BEHNKE (1950) fanden bei 81 Personen einen Wert von 71,8 % bei einer Standardabweichung von 0,33 %. Diese Überlegung hat entscheidende Bedeutung für Vergleiche bei Gesamtkörperwasserbetrachtungen, wie weiter unten noch gezeigt werden soll.

Die Bestimmung des Körperfettgehaltes geschieht über die Berechnung des spezifischen Gewichtes der Versuchspersonen. Hierzu erfolgt eine Wägung unter Wasser bei maximaler Expiration und eine zweite in Luft. Durch die Residualluft und den Luftgehalt des Magen-Darm-Traktes treten dabei Ungenauigkeiten auf, für die Korrekturfaktoren zu ermitteln sind. Der prozentuale Fett- oder Wassergehalt kann sodann aus einer der folgenden Gleichungen ermittelt werden:

$$\% \text{ Fett} = 100 \cdot \left(\frac{5,548}{\text{spez. Gewicht}} - 5,044 \right) \quad (\text{PACE, RATHBUN, 1945})$$

$$\% \text{ Wasser} = 100 \cdot \left(4,317 - \frac{3960}{\text{spez. Gewicht}} \right) \quad (\text{OSSERMAN, PITTS, WELHAM, BEHNKE, 1950})$$

Nach BEHNKE (1942) entsprechen

10 % Körperfettgehalt einem spez. Gewicht von 1,080

20 % Körperfettgehalt einem spez. Gewicht von 1,062

33 % Körperfettgehalt einem spez. Gewicht von 1,036

Ein zweiter Weg um zu Aussagen über den Depotfettgehalt eines Menschen zu gelangen, geschieht durch Messung der Dicke bestimmter Hautfalten (PASCALE, GROSSMAN, SLOANE, 1955).

3. V e r d ü n n u n g s m e t h o d e :

Die Forderungen an eine Substanz, aus deren Verteilungsvolumen im Organismus eine Berechnung des Körperwassers möglich ist, sind folgende:

1. Gleichmäßige und vollständige Diffusion und Erreichen eines Gleichgewichtes ohne Konzentrationsunterschiede in den Körperflüssigkeiten in kurzer Zeit.
2. Möglichst geringe und gleichmäßige Speicherung im Organismus, möglichst konstante Ausscheidung aus dem Organismus und möglichst geringe und berechenbare Umsetzung mit Bestandteilen des Organismus.
3. Keine endogene Produktion.
4. Im Rahmen der benötigten Dosis keine Toxizität.
5. Keinen osmotischen Effekt auf die Verteilung des Körperwassers.
6. Einfache Bestimmung in der zu untersuchenden biologischen Flüssigkeit.

Bei der Untersuchung der Extrazellulärflüssigkeit ist außerdem zu fordern, daß die benutzte Substanz sich nur auf den Extrazellulärraum beschränkt.

Bisher ist für keinen der beiden Räume ein Stoff bekannt, der in idealer Weise diesen Forderungen entsprechen würde. Lediglich das isotope Wasser kommt bei der Bestimmung des Gesamtkörperwassers diesen Wünschen recht nahe.

Zwei Gruppen von Testsubstanzen können bei der Verdünnungsmethode unterschieden werden:

- a) V e r d ü n n u n g o r g a n i s c h e r M o l e -
k ü l e
- b) V e r d ü n n u n g i s o t o p e n W a s s e r s

Zu a)

Harnstoff:

Nach der Entdeckung, daß Harnstoff frei durch die Membran der Erythrozyten und in die Muskelzellen hineindiffundiert (GRYNS, 1896 und WIDAL, WEILL, LAUDAT, 1911), bestätigten weitere Untersuchungen seine vollständige, homogene und schnelle Verteilung in den verschiedenen Gewebsflüssigkeiten (JAVAL, BOYET, 1910; AMBARD, 1920 und CHAUFFARD, BRODIN, GRIGAUT 1922).

Die ersten Untersucher des Gesamtkörperwassers mit Hilfe des Harnstoffes sind MARSHALL, DAVIS (1914) gewesen. In der folgenden Zeit wurde diese Substanz besonders von LAVIETTES, BOURDILLON, PETERS (1935), PAINTER (1938), RALLS (1943),

MCCANCE, WIDDOWSON (1951) und HAMBURGER, MATHE (1952) benutzt. Die durch die Harnstoffmethode erhaltenen Werte für das Gesamtkörperwasser beim Hund (PAINTER, 1938) und der Katze (EGGLETON, 1951) liegen mit 63 % des Körpergewichtes bemerkenswert nahe den unmittelbar durch Exsikkation errechneten Werten SKELTON's (1927). Auch ein Vergleich des Raumes, durch N - 15 markierten Harnstoff ermittelt, mit dem durch Deuteriumoxyd erhaltenen Raum, erbrachte entsprechende Werte, wobei die durch Harnstoff festgestellten Verteilungsvolumina etwas niedriger lagen als der Deuteriumoxydraum.

Für den Anteil des Körperwassers am Gesamtorganismus wurden Werte von 50-70 % angegeben. Diese Variationsbreite sagt nichts über die Gültigkeit dieser Methode aus, denn wie Abb.1 zeigt, müssen bei verschieden großen Fettdepots im Organismus solche Werte errechnet werden. Die Methode wird jedoch von einigen Autoren grundsätzlich abgelehnt (PACE, KLINE, SCHACHMAN, HARTENIST, 1947; LEVITT, GAUDINO, 1950 und BRODIE, 1951). Die beiden entscheidenden Nachteile des Harnstoffes liegen wohl in seiner endogenen Produktion und der sehr schnellen Ausscheidung. Wegen letzterer muß zur Erhaltung eines wirkungsvollen Gleichgewichtes eine verhältnismäßig hohe Dosis verabreicht werden, welche wiederum eine gewisse Toxizität bedingt. Außerdem ist die große Menge einer homogenen, schnellen und vollkommenen Verteilung in den Gewebsflüssigkeiten hinderlich.

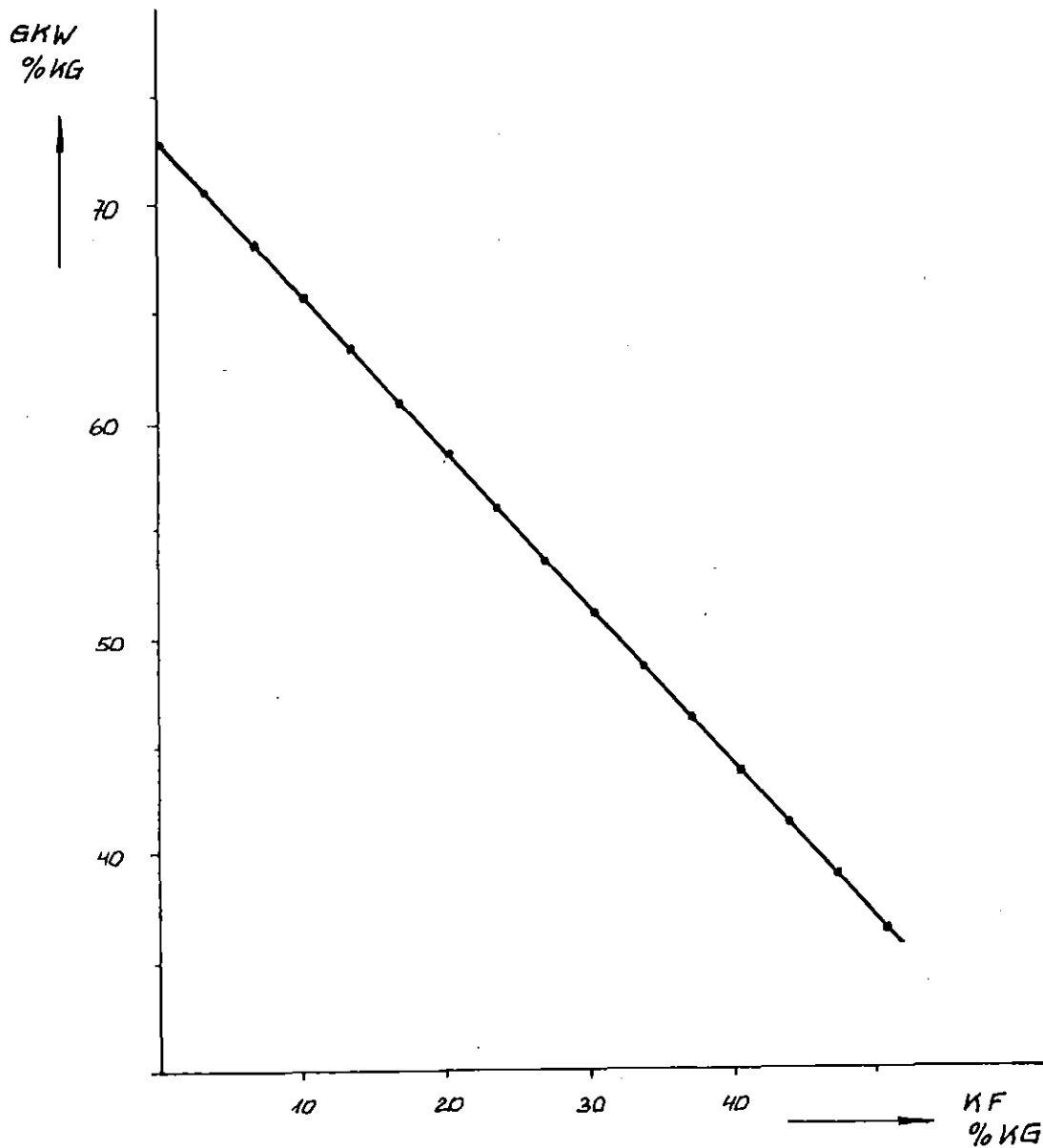


Abb. 1 Verhältnis der prozentualen Anteile des Gesamtkörperwassers (GKW) und des Körperfettes (KF) am Körpergewicht (KG). (Modifiziert nach BEHNKE).

Thioharnstoff:

Der Thioharnstoff wird zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers fast nicht mehr benutzt. Zwar verteilt sich dieses Harnstoffderivat in allen Gewebsflüssigkeiten (DUVAL, 1923), doch scheint diese inhomogen zu sein (CHESLEY, 1941; WATERHOUSE, SHANNON, 1942 und WILLIAMS, KAY, 1945). Die durch Verdünnung dieser Substanz erhaltenen Werte für das Gesamtkörperwasser liegen nämlich mit 84,4 % nach DANOWSKI (1944) eindeutig zu hoch, wenn sie mit den Verteilungsvolumina anderer Stoffe verglichen werden. CHESLEY (1944) sowie WILLIAMS und KAY (1945) gelangten zu ähnlichen Ergebnissen wie DANOWSKI (1944).

Sulfanilamid:

Nach MARSHALL, CUTTING, EMERSON (1937) zeigt das Sulfanilamid gute Verteilungscharakteristika in den verschiedenen Körperflüssigkeiten und dringt leicht in den intrazellulären Raum. Die beim Hund erhaltenen Werte sollen zufriedenstellend sein, wenn sie mit den durch die Exsikkationsmethode ermittelten verglichen werden (PAINTER, 1938). Wegen der Verbindung des Sulfanilamides mit verschiedenen Proteinen des menschlichen Organismus und dadurch bedingter ungleichförmiger Verteilung scheint bei diesem seine Verwendung zur Gesamtkörperwasserbestimmung unmöglich zu sein, wie ELKINTON, TAFFEL (1942), HEINEMANN (1943) und KLEIN, HARRIS (1958) berichteten. Außerdem wird es im Körper azetyliert.

Alkohol:

Das Bestreben des Aethylalkohols sich im Körperwasser gleichmäßig zu verteilen (WIDMARK, 1932) eröffnete die Möglichkeit das Gesamtkörperwasser durch seine Anwendung zu bestimmen. der von GRÜNER (1957) mit seiner Methodik errechnete Mittelwert von 52,6 % Anteil des Gesamtkörperwassers am Körpergewicht entsprach den mit der Antipyrinmethode erhaltenen Werten von 54,9 % bei denselben Versuchspersonen recht gut. Noch bessere Übereinstimmung der Meßwerte ergab sich bei einem Vergleich mit dem N-acetyl-4aminoantipyrinraum (NAAP-Raum). MERTZ (1962) deutet diese Ergebnisse dahin, daß sich beide Substanzen im Lösungsraum nicht gleichmäßig verteilt hätten. Die Gründe hierfür können vielleicht in Resorptionsverzögerungen und verschiedenartiger Verbrennungsrate des Alkohols im Organismus liegen.

Antipyrin:

Das Antipyrin stellt die in dieser Gruppe am häufigsten benutzte Substanz dar, weil es den notwendigen Forderungen zur Messung des Gesamtkörperwassers am besten entspricht. SOBERMAN, BRODIE, LEVY, AXELROD, HOLLANDER, STEELE berichteten 1949 über die Möglichkeit mit Hilfe des Antipyrins Bestimmungen des Körperwassers beim Menschen durchzuführen. OVERTON publizierte im Jahre 1896, daß beim Antipyrin "die Konzentration von Zellsaft und Außenflüssigkeit in kürzester Zeit ausgeglichen wird." In früheren Untersuchungen hatten SOBERMAN und Mitarbeiter gezeigt, daß es sich im Gewebe proportional zu dessen Wassergehalt verteilt. Die Toxizität des Antipyrins, das als Pyrazolonderivat unter vielen Namen als Analgeticum oder Antipyreticum benutzt wird, ist im

Rahmen der benötigten Dosis sehr gering. Seine Bindung an die im Plasma vorhandenen Proteine, seine Metabolisierung in verschiedenen Geweben und seine Ausscheidung sind individuell konstant und betragen beim Menschen im Mittel 6 % pro Stunde (SOBERMAN, 1949).

Nach intravenöser Verabreichung einer bestimmten Menge von Antipyrin erfolgt in festgelegten Zeiträumen eine Blutentnahme und Bestimmung des Antipyrinspiegels im Plasma. Mittels Extrapolation wird nun die theoretisch gefundene Nullzeitkonzentration im Plasma bestimmt und mit Hilfe dieses Wertes auf sein Verteilungsvolumen zu diesem Zeitpunkt geschlossen. Vergleichsuntersuchungen, bei denen das Gesamtkörperwasser einmal mit Antipyrin, zum anderen mit Deuteriumoxyd (SOBERMAN, BRODIE, LEVY, AXELROD, HOLLANDER, STEELE, 1949 und FRIIS-HANSEN, HOLIDAY, STAPLETON, WALLACE, 1951) oder mit Tritiumoxyd (PRENTICE, SIRI, BERLIN, HYDE, PARSONS, JOINER, LAWRENCE, 1952) ermittelt wurde, zeigten gute Übereinstimmung. Entsprechende Resultate ergaben sich bei Untersuchungen des Gesamtkörperwassers durch Antipyrin und seine Errechnung mit Hilfe des spezifischen Gewichtes (OSSERMAN, PITTS, WELHAM, BEHNKE, 1950 und KYLE, MEYER, SCHAAF, WERDEIN, 1956).

Die von BRODIE, AXELROD, SOBERMAN, LEVY (1949) angegebenen Extraktions- und Praezipitationsverfahren zur Bestimmung des Antipyrins aus biologischen Flüssigkeiten und Geweben sind wegen angeblicher Schwierigkeit und Unbeständigkeit von verschiedenen Autoren kritisiert worden. Über modifizierte Bestimmungsmethoden wurde daher von ZAK (1957) und FARRAND, HORVATH (1959) berichtet.

N-acetyl-4-aminoantipyrin (NAAP):

BERGER, BRODIE, AXELROD, DUNNING, POROSOWSKA und STEELE führten 1950 das NAAP als Meßsubstanz des Gesamtkörperwassers ein. Gegenüber dem Antipyrin besitzt N-acetyl-4-aminoantipyrin den Vorteil, daß es in viel geringerem Maße an die Plasmaproteine gebunden ist. Der große Nachteil des NAAP liegt in seiner schnellen Ausscheidung durch die Niere und in der Tatsache, bei pathologischen Flüssigkeitsansammlungen im Organismus nicht zu einer gleichmäßigen Verteilung zu gelangen (BRODIE, BERGER, AXELROD, DUNNING, POROSOWSKA, STEELE, 1951). Das N-acetyl-4-aminoantipyrin wird zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers gegenwärtig nur wenig benutzt.

Zu b)

Deuteriumoxyd:

Zum ersten Mal wurde Deuteriumoxyd (D_2O) im biologischen Experiment als tracer für Wasser von HEVESY und HOFER (1934a) verwendet. Keine andere Testsubstanz zur Körperwasserbestimmung hat zu H_2O eine derart chemische und biologische Ähnlichkeit wie D_2O . In allen natürlichen Substanzen liegt es in einem Verhältnis 15 Teile Deuterium zu 100.000 Teile Wasserstoff vor.

Das zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers in die Blutbahn injizierte Deuteriumoxyd besteht zu 99,5 % aus D_2O und wird erst im Organismus in DHO verändert. Innerhalb einer Stunde nach intravenöser Gabe soll das gleiche Verhältnis wie in Wasser auch in den Geweben des menschlichen Organismus erreicht

sein (MOORE, 1946 und PINSON, 1952), nach SCHLOERB, FRIIS-HANSEN, EDELMAN, SOLOMON, MOORE (1950) bei einem Teil der Untersuchten erst nach 2 Stunden. Bei oraler oder subkutaner Verabreichung stellte sich nach 3 Stunden ein Gleichgewicht ein. Nach Erreichen einer gleichmäßigen Verteilung bleibt diese über 19 Stunden konstant (ELKINTON, WINKLER, DANOWSKI, 1944).

Im Rahmen der benötigten Dosis ist Deuteriumoxyd nicht toxisch (HEVESY, HOFER, 1934b). Eine Konzentration durch die Niere findet nicht statt (SCHLOERB, FRIIS-HANSEN, EDELMAN, SOLOMON, MOORE, 1950). Die Ausscheidung von DHO ist bei einer biologischen Halbwertszeit von durchschnittlich 10 Tagen (PINSON, 1952) für Untersuchungen sehr geeignet.

Warum selbst diese Substanz nicht den genauen Wert des Gesamtkörperwassers liefert, liegt in dem Austausch des D-Atoms gegen das H-Atom organischer Moleküle begründet. Der D_2O - Raum nach EDELMAN, HALEY, SCHLOERB, SHELDON, FRIIS-HANSEN, STALL, MOORE (1952) mit 61,1 % bei gesunden Männern und 51,1 % des Körpergewichtes bei gesunden Frauen angegeben, dürfte nach HEVESY, JACOBSEN, (1940) 0,5-2 %, SCHLOERB, FRIIS-HANSEN, EDELMAN, SOLOMON, MOORE (1950) 0,5-1,5 % sowie PRENTICE, SIRI, BERLIN, HYDE, PARSONS, JOINER, LAWRENCE (1952) um 2 % über dem wirklichen Körperwasseranteil liegen. Alle Autoren verwendeten im wesentlichen die gleiche Methodik.

Tritiumoxyd:

Nach der Entdeckung des Tritiums (H_3), des dritten Wasserstoffisotopes, durch ALVAREZ, CORNOG (1939) wurde es von PACE,

KLINE, SCHACHMAN, HARFENIST (1947) als tracer für Körperwasserbestimmungen in biologischen Untersuchungen eingeführt und fand schnell große Verwendung (PINSON, ANDERSON, 1950; THOMPSON, 1952; PRENTICE, SIRI, BERLIN, HYDE, PARSONS, JOINER, LAWRENCE, 1952; THOMPSON, 1953; LEIBMAN, GOTCH, EDELMAN, 1960 und RICHMOND, LANGHAM, TRUJILLO, 1962).

Tritium ist ein radioaktives Isotop des Wasserstoffes mit dem Atomgewicht 3. Das zur Gesamtkörperwasserbestimmung per os leicht zu verabreichende Tritiumwasser besteht aus THO. Würde reines Tritiumoxyd (T_2O) gegeben, so enthielte 1 mg eine Radioaktivität von 3 Curie Tritium. In jedem Fall bedeutet eine Inkorporation von Tritium eine Strahlenbelastung für den Organismus, und ihm sind deshalb in der Dosierung Grenzen gesetzt wie in der Diskussion dieser Arbeit weiter ausgeführt wird. Die Verteilung des Tritiums im Körper und sein Einbau in organische Verbindungen entspricht dem Deuterium (PINSON, 1952; PRENTICE, SIRI, BERLIN, HYDE, PARSONS, JOINER, LAWRENCE, 1952 und LEIBMAN, GOTCH, EDELMAN, 1960). Es liefert somit identische Werte zum D_2O -Raum (MERTZ, 1962).

Da Tritium schwache β -Strahlen mit einer durchschnittlichen Energie von 5,7 KeV (LANGER, MOFFAT, 1952) emittiert, wobei es mit einer Halbwertszeit von 12,3 Jahren in ein stabiles Helium-3 Atom übergeht, ist es durch entsprechende Geräte leichter und genauer meßbar als Deuterium. Augenblicklich stellt THO die optimale Substanz zur Gesamtkörperwasserbestimmung dar.

IV. Extrazellulärraumbestimmung:

Über die heterogene Natur des Extrazellulärraumes und seine einzelnen Anteile wurde bereits oben berichtet. Der Versuch seiner Bestimmung erfolgt hauptsächlich mittels der Verdünnungsmethode. Hierzu werden zwei Gruppen von Testsubstanzen benutzt:

1. E l e k t r o l y t e

2. N i c h t - E l e k t r o l y t e

Über die Unmöglichkeit einer exakten Bestimmung der Extrazellulärflüssigkeit (ECF) mit Hilfe irgendeiner der bisher verwendeten Substanzen soll in der Diskussion der Methodik näher berichtet werden.

Zu 1.

Im wesentlichen werden Thiocyanat oder Rhodanid (SCN), Sulfat (SO_4), Thiosulfat (S_2O_3), Ferrocyanid ($\text{Fe}(\text{CN})_6$), Chlorid (Cl) und Bromid (Br) benutzt.

Thiocyanat von GRANDALL und ANDERSON (1934) für diesen Zweck eingeführt, darf nicht bei fieberhaften Zuständen verwendet werden, weil es dann durch Zellwände dringt, die sonst nicht permeabel für Rhodanid sind (LAVIETES, BOURDILLON, PETERS, 1935; OVERMAN, 1946 und OVERMAN, FELDMAN, 1947). Manche Autoren glauben, Thiocyanat penetriere stets in die roten Blutkörperchen (LAVIETES, BOURDILLON, PETERS, 1935; FRIEDBERG, 1950 und STEIN, 1960). Bereits 1896 fand GRYNs, daß Thiocyanat nicht in rote Blutkörperchen permeiert. Bei ihren Untersuchungen über das Verhalten

des Rhodanids im Organismus fanden MOLENAAR und ROLLER (1939), daß die Membran ungeschädigter roter Blutkörperchen für Rhodansalze absolut undurchlässig ist. Nur in heparinisiertem Blut konnten sie Rhodanid innerhalb der Erythrozyten finden. Da Thiocyanat nur sehr langsam ausgeschieden wird, ist fast keine Korrektur erforderlich (MORACZEWSKI, SLIWINSKY, 1934 und MCCANCE, WIDDOWSON, 1951).

Namentlich Sulfat und Thiosulfat unterliegen einer raschen renalen Ausscheidung, so daß zur Erreichung eines gleichmäßigen Konzentrationsspiegels in ihrem Verteilungsraum eine konstante Dauerinfusion benötigt wird, wie sie bei Benutzung höhermolekularer Nicht-Elektrolyte zwingend ist.

Ferrocyanid wird besonders an Proteine gebunden und diffundiert in Zellen (EPSTEIN, KLEEMAN, RUBINI, LAMDIN, 1955).

Bromid und Chlorid werden gegenwärtig nur noch in Form ihrer radioaktiven Isotope zur Messung der Extrazellulärflüssigkeit herangezogen.

Zur Bestimmung des Extrazellulärraumes mit Hilfe radioaktiver Isotope werden meist Na^{24} , Cl^{36} , Cl^{38} , Br^{82} und S^{35}O_4 benutzt. Die Tabelle 1 zeigt einige Daten und Charakteristika dieser radioaktiven Elektrolyte.

Na^{24} hat als Markierungssubstanz für den ECF wenig Bedeutung erlangt, weil es sich auch intrazellulär verbreitet und besonders im Skelettsystem gebunden wird (DAVIES, KORNBERG, WILSON, 1952).

T A B E L L E 1

Art des chem. Elementes	Symbol des Radioisotopes	Zerfallsart mit ihrer Häufigkeit in %	Halbwertszeit	Strahlenenergie (MeV) und Häufigkeit		
				β bzw. α	K	γ
Natrium	$^{24}_{11}\text{Na}$	β^- 100 % γ 100 %	15,05 h	β^- 1,39 (99,96 %) 4,17 (0,003 %)		1,37 (100†) 2,75 (100†) 3,85-5,22
Schwefel	$^{35}_{16}\text{S}$	β^- 100 %	87 d	β^- 0,167 (100 %)		kein γ
Chlor	$^{36}_{17}\text{Cl}$	β^- 98,3 % K 1,7 %	$3 \cdot 10^5$ a	β^- 0,71 (98,3 %)	K_o 1,7 %	kein γ
	$^{38}_{17}\text{Cl}$	β^- 100 % γ 46,6 %	37,3 m	β^- 4,81 (53,4 %) β^- 1,11 (30,8 %) 2,77 (15,8 %)		2,15 (100†) 1,60 (75 †)
Brom	$^{82}_{35}\text{Br}$	β^- 100 % γ 100 %	35,4 h	β^- 0,44 (100 %)		0,78 (100†) 0,55 (80 †) 0,62 (50 †) 1,04 (35 †) 0,70 (33 †) 1,32 (32 †) 0,83 (30 †) 1,48 (21 †)

Daten und Charakteristika der für die ECF-Bestimmung benutzten radioaktiven Elektrolyte. Es wurden die Werte († = relative Werte) der vom Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung 1964 herausgegebenen Radionuklid-Tabellen verwendet.

Der Verteilungsraum von Chlorid und Bromid ist weitgehend gleich (WEIR, HASTINGS, 1939 und GAMBLE, ROBERTSON, HANNIGAN, FOSTER, FARR, 1953). Von den beiden radioaktiven Chlorisotopen Cl^{36} und Cl^{38} sollte nur ersteres mit einer Halbwertszeit von $4,5 \cdot 10^5$ Jahren benutzt werden. Cl^{38} ist wegen der Kürze seiner Halbwertszeit von 37,3 Minuten nach Erreichen eines Gleichgewichtes in seinem Verteilungsvolumen meßtechnisch wesentlich schwieriger zu erfassen. Wegen der höheren Konzentration von Chlor im Bindegewebe und seiner auch allgemein intrazellulären Lage, ist bei der Berechnung seines Verteilungsvolumens als Maßstab der Extrazellulärflüssigkeit eine Korrektur nötig (NICHOLS, NICHOLS, WELL, WALLACE, 1953 und CHEEK, WEST, CARTER-GOLDEN, 1957). Unter Berücksichtigung dieser Besonderheit darf der Verteilungsraum von Chlor als Größe für das Gesamtvolumen des ECF angesprochen werden.

Br^{82} ist wegen seines gleichartigen Verhaltens im Organismus wie Chlor und seiner für diese Fragestellung günstigeren Halbwertszeit von 36 Stunden viel benutzt worden (BRODIE, BRAND, LESHIN, 1939; WALLACE, BRODIE, 1939; CHEEK, 1953; FORBES, REID, BONDURANT, ETHERIDGE, 1953; NICHOLSON, ZILVA, 1957; STAFFURTH, BIRCHALL, 1960 und NICHOLSON, ZILVA, 1960). Die Einwände, welche gegen den Chloridverteilungsraum gemacht werden können, betreffen auch den Br^{82} -Raum. In den Fällen, wo Zellpermeabilität zu erwarten ist, muß die Bestimmung des Bromidraumes nicht nur nach 6 Stunden sondern auch 24 Stunden nach Verabreichung durchgeführt werden. Einzig so kann man die Annahme eines falschen, zu hohen Wertes für die Extrazellulärflüssigkeit vermeiden (NICHOLSON, ZILVA, 1960).

Die schnelle Ausscheidung von Sulfat durch die Niere gilt in gleichem Maße auch für das Radiosulfat $S^{35}O_4$. In der Annahme, daß sich Radiosulfat bereits 15-20 Minuten nach einmaliger intravenöser Injektion gleichmäßig im ECF verteilt habe, wurde von WALSER (1952) und WALSER, SELDIN, GROLLMAN (1953) das 18-Minuten Verteilungsvolumen von Radiosulfat als Maßstab der Extrazellulärflüssigkeit eingeführt. Daß dieser Wert nur zufällig mit dem wahrscheinlichen übereinstimmt, und seiner Verteilungsgröße so nur scheinbar Bedeutung zukommt, wurde von CHESLEY, LENOBEL (1957) und HARRISON, FALER (1957) zum Ausdruck gebracht. Dies ist umso mehr der Fall, als $S^{35}O_4$ mit der Zeit zunehmend in das Zellinnere dringt (BERSON, YALOW, 1955).

Zu 2.

Die in dieser Gruppe hauptsächlich gebrauchten Substanzen sind die drei Saccharide Rohrzucker, Mannit und Inulin. Von diesen ist Inulin die beste Testsubstanz, weil es als größtes Molekül am wenigsten wahrscheinlich in Zellen eindringt. Dies erfolgt zwar von allen zur Darstellung des ECF benutzten Substanzen bei Inulin tatsächlich am geringsten, doch auch Inulin verhält sich im Organismus nicht stoffwechselindifferent. WHITE und ROLF (1956) konnten sein Eindringen in Zellen nachweisen. Außerdem wird es im Organismus metabolisiert (FINKENSTAEDT, O'MEARA, MERRILL, 1953). Da alle drei Saccharide einer schnellen renalen Ausscheidung unterliegen, muß ihr Verlust durch konstante intravenöse Dauerinfusionen ausgeglichen werden, um ein Fließgleichgewicht in ihrem Verteilungsraum zu erzielen. Dieser umfaßt bei einer konstanten Dauerinfusion von 4-6 Stunden für

Inulin nur den physiologisch aktiven Flüssigkeitsanteil des Extrazellulär-raumes (MERTZ, 1959), mit den oben erwähnten Phasen (a) und (b) oder die sogenannte "free fluid" (freie Flüssigkeit) von WALLACE (1952). Zur Erfassung aller Teilräume der Extrazellulär-flüssigkeit ist eine sehr lange Infusionsdauer nötig.

Einer universalen Verwendung von Inulin zur Bestimmung des Extrazellulär-raumes steht nicht nur die Zeitdauer des Untersuchungsverfahrens, sondern auch der Einwand entgegen, daß es bei Oedempatienten wegen inhomogener Verteilung nicht anwendbar ist (MANERY, 1954).

V. I n t r a z e l l u l ä r r a u m b e s t i m m u n g :

Die Bestimmung des Zellulär-raumes erfolgt aus der Subtraktion des Verteilungsvolumens einer der oben genannten Substanzen im Extrazellulär-raum vom Gesamtkörperwasser. Direkten Messungen mittels K^{42} , die darauf beruhen, daß Kalium sich hauptsächlich intrazellulär ansammelt, scheiterten, da erst nach 40 Stunden die Einstellung eines Gleichgewichtes im gesamten Organismus des verabreichten K^{42} erreicht wird (MCCANCE, 1955). Die Halbwertszeit des K^{42} beträgt jedoch nur 12,4 Stunden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müßte eine hohe Dosierung erfolgen, die eine nicht vertretbare Strahlenbelastung des Patienten bedeuten würde.

VI. F r a g e s t e l l u n g :

Um bei der Betrachtung von Störungen im Wasserhaushalt des Menschen einen Bezugspunkt zu gewinnen, müssen zum Vergleich Normwerte gesunder Personen geschaffen werden. Hierbei zeigen die Ergebnisse bei gesunden Erwachsenen sogar unter Verwendung gleicher Methodik große Streubreiten. Wiederholte Bestimmungen bei derselben Person auch mit verschiedenartigen Untersuchungsverfahren ergeben im Rahmen methodischer Fehlerquellen jedoch enge Übereinstimmung (GRÜNER, 1957).

Nachdem BEHNKE (1942) eine gedankliche Aufteilung des Organismus in Fett und fettfreies Gewebe durchführte und für letzteres ein konstanter Wasseranteil von ungefähr 73 % ermittelt wurde (PACE, RATHBUN, 1945), muß also bei jeder Versuchsperson der Fettanteil bestimmt werden, um nach Messung des Gesamtkörperwassers dieses mit dem normalen Wasseranteil der fettfreien Körpermasse vergleichen zu können.

Bei Untersuchung pathologischer Zustände der Körperflüssigkeiten wird die Bestimmung des Fettanteiles meist unterlassen. Statt dessen wird mit der verwendeten, eigenen Methodik ein Kollektiv von Normpersonen gebildet, zu dem dann die untersuchten, pathologischen Fälle in Relation gebracht werden. Hierbei können jedoch große Fehler auftreten. Wenn zum Beispiel als Normperson ein gesunder Mensch mit sehr wenig Körperfett herangezogen wird, so kann ein gleichgewichtiger adipöser Patient trotz ausgeprägter Oedeme einen geringeren Wasseranteil besitzen, bezogen auf das Körpergewicht, als der Gesunde. Ja, er kann sogar Werte, die beim Nichtadipösen auf eine Exsikkation hindeuten, aufweisen. Dies ist aber unmöglich, wenn in beiden Fällen der Wasseranteil jeweils auf die fettfreie Kör-

persubstanz bezogen wird. Leider ist die Bestimmung des Fettanteiles im Organismus, gleichgültig ob mittels Messung des spezifischen Gewichtes oder mit Hilfe des Ganzkörperzählers errechnet, nicht nur mit aufwendiger Methodik sondern auch durch Fehlerquellen belastet. Doch selbst nach Messung des Fettanteiles müßte zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers der eigene Wassergehalt des Fettgewebes berücksichtigt werden. Dieser wird jedoch sehr unterschiedlich angegeben. Es finden sich Angaben von BISCHOFF (1863) 30 %, LJUNGGREN, IKKOS, LUFT (1957) 22 %, PINSON, LANGHAM (1957) 20 %, SCHÜTTE (1958) 29-32 %, FRISCHAUF, ZWEIMÜLLER (1959) 12 % und STEIN (1960) 10 % Wassergehalt. Wie stark das Gesamtkörperwasser vom Fettgehalt des jeweiligen Individuums abhängt, zeigt die Abb. 1. Bei einem Fettgehalt von 50 % des Körpergewichtes liegt das Gesamtkörperwasser bei ungefähr 35 % des Körpergewichtes, während ein Körperfettgehalt von 10 % ein Gesamtkörperwasser von 65 % des Körpergewichtes bedingt.

Um daher die Messung des Fettanteiles zu vermeiden und sich trotzdem nicht auf ein Normkollektiv beziehen zu müssen, sollten alle Untersuchungen bei dem gleichen Patienten mehrmals durchgeführt werden. Erstens während der vollen Ausprägung des Krankheitsbildes und zweitens nach erfolgter Therapie und Herstellung gesunder Stoffwechselerhältnisse.

Es war meine Aufgabe festzustellen,

- I. wie sich der Wassergehalt des Intra- und Extrazellulär-
raumes unter beträchtlichem Durst bei gesunden Personen
verändert.

II. ob und in wie weit der Funktionszustand der Schilddrüse den Wassergehalt des Menschen und die Größe seiner verschiedenen Flüssigkeitsräume verändert.

III. wie sich tritiumhaltiges Gesamtkörperwasser mit Dialyservolumina bei der Anwendung der extrakorporalen Hämodialyse austauscht.

Die Punkte I und II sind methodisch eng verwandt. Es sollten zuerst physiologische Veränderungen der Flüssigkeitsräume gemessen werden und dann Veränderungen, die von einer unterschiedlichen Schilddrüsenfunktion abhängen.

Zwangsläufig ergibt sich aus der Methodik der dritte Punkt. Beiden mit THO vorgenommenen Gesamtkörperwasserbestimmungen mußten eine Reihe von Überlegungen zur Halbwertszeit und Ausscheidung des Tritiums angestellt werden. Wie später gezeigt wird, verursachten die bei den Versuchen inkorporierten Tritiummengen eine unwesentliche Strahlenbelastung. Doch drängten sich Probleme des Strahlenschutzes auf, die bei Unfällen an Deuteriumoxyd moderierten Reaktoren eine Rolle spielen könnten. Es sollten deshalb die unter Punkt III dargelegten Untersuchungen durchgeführt werden, um zu prüfen, ob die extrakorporale Hämodialyse bei Tritiuminkorporation am schnellsten die Radioaktivität aus dem Organismus zu entfernen vermag.

B. Methodik und Versuchsbeschreibung

I.

1. Gesamtkörperwasserbestimmung mit THO :

Vor Verabreichung des THO mußte der Patient seine Blase entleeren und in der Folgezeit den Harn in zwei Portionen sammeln, I. Portion bis zur 2. Stunde, II. Portion 2.-4. Stunde nach Inkorporation des tritiumhaltigen Wassers. Zwar soll schon nach 1,5 Stunden eine gleichmäßige Verteilung des THO im gesunden menschlichen Organismus stattgefunden haben (LEVITT, GAUDINO, 1950 und MOENS, BUSSET, COLLET, NAGANT de DEUXCHAISNES, MACH, 1963b), doch fanden sich bei eigenen Kontrolluntersuchungen an gesunden Versuchspersonen in der II. Harnportion stets eine höhere Radioaktivität pro ml Harn als in der I. Dieser Befund wurde so gedeutet, daß während der Resorption und Verteilung des THO im Körper anfangs noch relativ mehr H_2O als THO über die Niere ausgeschieden wird. Nach 2 Stunden wird diese von THO nur zum Teil durchdrungene Flüssigkeit in der I. Portion ausgeschieden.

Das von der Firma BUCHLER & Co. Braunschweig, Frankfurterstr. 294 bezogene THO wurde in 3 Stufen auf A) $10 \mu Ci$, B) $100 \mu Ci$ und C) $20 nCi$ pro ml THO verdünnt. Für eine Gesamtkörperwasserbestimmung wurde immer mit der gleichen Pipette 5 ml von B), also $500 \mu Ci$, in ein Becherglas zu ca. 50 ml Wasser pipettiert. Nachdem der Patient das tritiumhaltige Wasser getrunken hatte, wurde nochmals Wasser im Glas umgeschwenkt und vom Patienten ebenfalls eingenommen. Die trotz dieser Maßnahme im Glas verbliebene Radioaktivität betrug ziemlich konstant $0,1 \%$. Sie wurde von der verabreichten Radioaktivität abgezogen.

M e s s u n g d e s r a d i o a k t i v e n T r i t i u m s :

Das radioaktive THO wurde in einem Naphthalin-Dioxansystem nach WERBIN, CHAIKOFF, IMADA (1959) gezählt. Das Diskriminatorenfenster wurde auf 10-100 gesetzt, die Spannung betrug 1.200 Volt und die Temperatur $+ 4^{\circ}\text{C}$. Zur Zählung des schwachen β -Strahlen emittierenden Tritiums stand ein Tri-Carb-Liquid-Szintillation-Spektrometer zur Verfügung. Selbst bei diesem Transistorgerät ändert sich über längere Zeiträume die Ansprechwahrscheinlichkeit. Es ist also für die Berechnung des Gesamtkörperwassers nötig, mit einem Eich-Standard das Gerät zu überprüfen und damit die Probenzählung zu korrigieren.

Es wurde deshalb aus der Verdünnung C) mit 20 nCi/ml durch Umrechnung die verabreichte Tritiummenge in cpm stets zur gleichen Zeit wie die Radioaktivität des Harndestillates bestimmt. So wurden Fehler vermieden, die durch Zählchwankungen des Geräts bedingt wären. Durch Messung der Radioaktivität von C) konnte durch Umrechnung auch die dem Patienten verabreichte Aktivität in cpm zum Zeitpunkt der Messung der Harndestillatproben berechnet werden. Es wurden 4 ml C) mit 20 nCi/ml zu 16 ml des Naphthalin-Dioxansystems gegeben. Durch die Zugabe von 20 % THO erhält man noch eine befriedigende Zählausbeute und damit eine gute Wertzahl.

Für die Berechnung des Gesamtkörperwassers sind zwei Werte von entscheidender Bedeutung, 1. von dem verabreichten THO die genaue Zahl in cpm und 2. die cpm/ml Harndestillats der II. Harnportion. Diese beiden Werte wurden deshalb durch jeweils 8 Proben á 4 ml bestimmt, während von der I. Harnportion nur 4 Pro-

ben gezählt wurden. Um möglichst viele Untersuchungen im Szintillations-Zähler durchführen zu können, wird man bestrebt sein, mit kurzer Zählzeit eine optimale Genauigkeit zu erhalten. Durch Fehlerrechnung ergab sich für das benutzte Gerät als optimale Zählmethode, ein Gläschen 23 mal eine Minute zählen zu lassen. Der so erhaltene Wert differierte nur um 0,19 % von einem angenäherten Idealwert, welcher aus 20 mal 100 Minuten Zählzeit gewonnen wurde.

Um die Größe des Löscheffektes (quenching) der Proben zu ermitteln, wurden 0,1 ml einer bekannten radioaktiven Naphthalin-Dioxanflüssigkeit als innerer Standard anfangs hinzugegeben. Dieser Löscheffekt des Harndestillates müßte bei sauberer Vakuumdestillation, Berücksichtigung der wechselnden Zählausbeute des Flüssigkeit-Szintillation-Zählers, höchstmöglicher Einsaat, Benutzung immer gleicher Pipetten für entsprechende Arbeitsgänge und hinreichend genauer Zählung der Proben, annähernd gleich sein. Die Folgerung hieraus wäre der Verzicht auf den inneren Standard, wodurch sich die Gesamtzählzeit eines Gläschens halbieren und der unvermeidbare Pipettierfehler bei Zugabe von 0,1 ml des inneren Standards fortfallen würde.

Nach Durchmessung von 24 verschiedenen Harndestillaten in jeweils 8 Zählgläsern unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte und Zugabe des inneren Standard wurden 192 Werte für den Löscheffekt erhalten. Als Durchschnittswert ergab sich eine Zählausbeute von 29,22 %, wenn man den 0,1 ml umfassenden THO-Standard in 20 ml des von WERBIN, CHAIKOFF, IMADA (1959) beschriebenen Systems = 100 % setzt. Der mittlere Fehler betrug $\pm 2,96$ %. Da aber jede Harnportion in mehreren Proben ausge-

zählt wird, erniedrigt sich dieser Wert auf $\pm 0,25\%$ für die Bestimmung der Harnaktivität pro Harnportion.

V e r s u c h s a u s w e r t u n g :

Von den beiden Harnportionen einer jeden Gesamtkörperwasserbestimmung wurde das Volumen gemessen und von der I. Portion 20 ml und der II. Portion 40 ml im Vakuum vollständig überdestilliert. Dann wurden von der I. Portion vier Proben, von der II. Portion acht Proben á 4 ml Harndestillat in 16 ml Naphthalin-Dioxansystem 23 mal eine Minute gezählt. Dieser Wert wurde nach Subtraktion des Nulleffektes mit $0,8555 = \frac{1}{\epsilon (=0,2922) \cdot V (=4\text{ml})}$ multipliziert, und so die cpm pro ml Harn erhalten. Es sei bemerkt, daß die Ansprechwahrscheinlichkeit des Spektrometers hier schon berücksichtigt worden war. Die anschließende Berechnung des Gesamtkörperwassers war dann denkbar einfach.

$$\text{ml G.K.W.} = \frac{\begin{array}{c} \text{cpm} \\ \text{cpm/ 1 ml} \end{array} \begin{array}{c} \text{im Organismus zum Zeit-} \\ \text{punkt der Bestimmung} \\ \text{Harndestillat} \end{array}}$$

Beispiel:

312.525.000 cpm als THO verabreicht

- 37.760 cpm im Becherglas verblieben

312.487.240 inkorporiert

- 4.382.620 cpm in 484 ml der I. Harnportion) insgesamt ausge-
 - 5.078.516 cpm in 596 ml der II. Harnportion) schieden

303.026.104 cpm zum Zeitpunkt der Bestimmung im Organismus

$$x \text{ ml G.K.W.} = \frac{303.026.104 \text{ cpm}}{8521 \text{ cpm/1 ml der II. Harnportion}}$$

x = 35.562 ml Gesamtkörperwasser

2. Rechnerische Eliminierung eines zweiten inkorporierten Radioisotopes:

Bei einem Teil der Hyperthyreosepatienten, bei denen eine Radiojodtherapie durchgeführt wurde, konnte wegen äußerer Umstände die erste Gesamtkörperwasserbestimmung mit THO erst ein bis zwei Tage nach der Jodgabe durchgeführt werden. Da Jod-131, welches zur Therapie benutzt wurde, gleichfalls β -Strahlen emittiert, mußten für die Berechnung des THO-Anteiles im Harn für diese Fälle folgende mathematischen Überlegungen angestellt werden, die für Gemische zweier Isotope, deren Anteil durch Abklingmessungen bestimmt werden soll, allgemeine Bedeutung besitzen.

Für radioaktive Isotope gilt allgemein das Abklinggesetz

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

$$\lambda = \text{Zerfallskonstante} = \frac{\ln 2}{T}$$

T = Halbwertszeit

t = Zeit

A = Radioaktivität zur Zeit t = t

A₀ = Radioaktivität zur Zeit t = 0

A₀ und A werden nach Messung der Impulsraten I (I_{pm}) und der Ansprechwahrscheinlichkeiten $\epsilon \left[\frac{I_{pm}}{Ci} \right]$ bestimmt. ϵ ist vom Meßgerät, vom radioaktiven Stoff und von der Impulsrate I abhängig. Wird mit demselben Meßgerät unter gleichen Bedingungen gemessen, so ist für ein und denselben radioaktiven Stoff ϵ konstant im Bereich (I_a...I_b).

(Für die freundliche Unterstützung bei den rechnerischen Überlegungen danke ich Herrn Dipl.-Phys. K. KASPEREK.)

Liegen I und I_0 nicht (oder nur einer von den beiden Werten) in $(I_a \dots I_b)$, was ja bei Abklingmessungen eintreten kann, so ist ϵ von der Impulsrate I abhängig.

Zur Vereinfachung wird hier deshalb vorausgesetzt, daß die Impulsraten bei den Abklingmessungen in $(I_a \dots I_b)$ liegen.

Es soll also gelten:

$$A = \frac{1}{\epsilon} I \text{ (}\mu\text{Ci)} \text{ und}$$

$$\frac{dA}{dI} = \frac{1}{\epsilon} = K = \text{konstant}$$

Werden zu zwei verschiedenen Zeiten $t = 0$ und $t = t$ die Impulsraten von einem Gemisch aus 2 Radio-Isotopen gemessen, so erhält man die Meßwerte I_0 und I_t . Die gemessenen Impulsraten setzen sich aus den Impulsraten der beiden radioaktiven Stoffe additiv zusammen. Man erhält zwei Gleichungen mit zwei Unbekannten:

$$(1) \quad I_0 = I_1 + I_2 \quad (\text{Ipm})$$

$$(2) \quad I_t = I_1 e^{-\lambda_1 t} + I_2 e^{-\lambda_2 t} \quad (\text{Ipm})$$

Aus Gl. (1) erhält man für I_1

$$(3) \quad I_1 = I_0 - I_2$$

Aus den Gln. (2) und (3) erhält man

$$(4) \quad I_t = (I_0 - I_2) e^{-\lambda_1 t} + I_2 e^{-\lambda_2 t}$$

Nach weiterer Umformung der Gl. (4) erhält man

$$(5) \quad I_2 = \frac{I_t e^{\lambda_1 t} - I_0}{e^{(\lambda_1 - \lambda_2)t} - 1} = \frac{I_t - I_0 e^{-\lambda_1 t}}{e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t}}$$

Differenziert man Gl. (2) nach der Zeit, so erhält man

$$(6) \quad \frac{dI_t}{dt} = \lambda_1 I_1 e^{-\lambda_1 t} - \lambda_2 I_2 e^{-\lambda_2 t}$$

Bildet man den Quotienten aus den beiden Summanden der Gl.(6), so erhält man

$$(7) \quad q = \frac{\lambda_1 I_1}{\lambda_2 I_2} e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t} = \left(\frac{I_1}{I_2}\right) \cdot \left(\frac{T_2}{T_1}\right) e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t}$$

Je mehr der Quotient $\left(\frac{T_2}{T_1}\right)$ von 1 abweicht, je unterschiedlicher also die Halbwertszeiten sind und je günstiger das Verhältnis der Impulsraten I_1 und I_2 ist, Bedingungen, welche bei einem Gemisch von Tritium und J-131 gegeben sind, umso besser lässt sich eine Bestimmung der Radioaktivitäten durchführen.

Ohne Einschränkung der Allgemeinheit kann man annehmen, daß

Stoff 1 (Index 1) kurzlebig und

Stoff 2 (Index 2) langlebig ist.

Es gilt also

$$T_2 \geq T_1 \quad \text{und} \quad \lambda_2 \leq \lambda_1$$

Wenn dann auch noch das Verhältnis $\frac{I_1}{I_2}$ zur Zeit $t = 0$, bei annähernd gleicher Ansprechwahrscheinlichkeit $\frac{I_{pm}}{\mu Ci}$, wenigstens annähernd 1 ist, also

$$\left(\frac{I_1}{I_2}\right) \left(\frac{\epsilon_2}{\epsilon_1}\right) \approx 1$$

läßt sich eine Trennung durch Abklingmessungen verhältnismäßig einfach durchführen.

Nach Messung von I_0 und I_t läßt sich dann aus Gl.(5) I_2 bestimmen.

I_1 erhält man nach Ausrechnung von I_2 aus Gl.(3). Bei bekannten Ansprechwahrscheinlichkeiten ϵ_1 und ϵ_2 für die Stoffe 1 und 2 kann man dann die Aktivitäten berechnen.

$$A_1 = \frac{I_1}{\epsilon_1} \quad (\mu Ci)$$

und

$$A_2 = \frac{I_2}{\epsilon_2} \quad (\mu Ci)$$

Da $\lambda_2 \ll \lambda_1$ kann man statt Gl.(5) auch näherungsweise schreiben:

$$I_2 = \frac{I_t e^{\lambda_1 t} - I_0}{e^{\lambda_1 t} - 1} = I_0 \frac{\frac{I_t}{I_0} - e^{-\lambda_1 t}}{1 - e^{-\lambda_1 t}}$$

Ist die Zeit zwischen den beiden Messungen gerade T_1 , so erhält man

$$I_2 = 2 \cdot I_t - I_0$$

Ist die Zeit zwischen den beiden Messungen $0,1 T_1$ oder $10 T_1$, so gilt

$$I_2 = \frac{1,072 I_t - I_0}{0,072}$$

bzw.

$$I_2 = \frac{10 I_t - I_0}{9}$$

Beispiel:

Nach Gl. (5) gilt:

$$I_2 = \frac{I_t e^{\lambda_1 t} - I_0}{e^{(\lambda_1 - \lambda_2)t} - 1}$$

Die Werte für die Zerfallskonstante λ_1 und λ_2 betragen für

$$\text{H-3} \quad \lambda_1 = 1,56 \cdot 10^{-4} \text{ (Tage}^{-1}\text{)}$$

und für

$$\text{J-131} \quad \lambda_2 = 8,7 \cdot 10^{-2} \text{ (Tage}^{-1}\text{)}$$

wenn t und T in Tagen angegeben werden. Da $\lambda_1 \ll \lambda_2$ ist, kann man näherungsweise schreiben:

$$I_2 \approx \frac{I_0 - I_t}{1 - e^{-\lambda_2 t}}$$

Trägt man $e^{-\lambda_2 t}$ halblogarithmisch auf und zieht diese Werte von 1 ab, so erhält man die Werte für den Nenner $(1 - e^{-\lambda_2 t})$ in Abhängigkeit von der Zeit t . In der Abb. 2 wurden die Werte für $e^{-\lambda_2 t}$ und für $(1 - e^{-\lambda_2 t})$ für J-131 aufgetragen.

I_0 und I_t sind die zu den Zeiten $t = 0$ und $t = t$ gemessenen Impulsraten. Den Nenner erhält man aus der Abb. 2. Man liest auf der Abszisse die Zeit (in Tagen) ab, die zwischen den beiden Messungen vergangen ist und erhält auf der Ordinate den dazugehörigen Wert $(1 - e^{-\lambda_2 t})$. Die Aktivität des J-131 erhält man dann aus

$$A_2 = \frac{I_2}{\epsilon_2} \text{ (}\mu\text{Ci)} \left[\frac{I_{pm}}{\mu\text{Ci}} \right]$$

und für H-3

$$A_1 = \frac{I_0 - I_2}{\epsilon_1} \text{ (}\mu\text{Ci)}$$

Beispiel:

Es wurden zur Zeit $t = 0$: 1.000 (Ipm) und nach 4 Tagen 820 (Ipm) gemessen.

Aus der Abb. 2 kann man entnehmen, daß für $t = 4$ Tage für den Nenner der Wert 0,3 gilt. Für I_2 gilt dann:

$$I_2 = \frac{1.000 - 820}{0,3} = 600 \text{ (Ipm)}$$

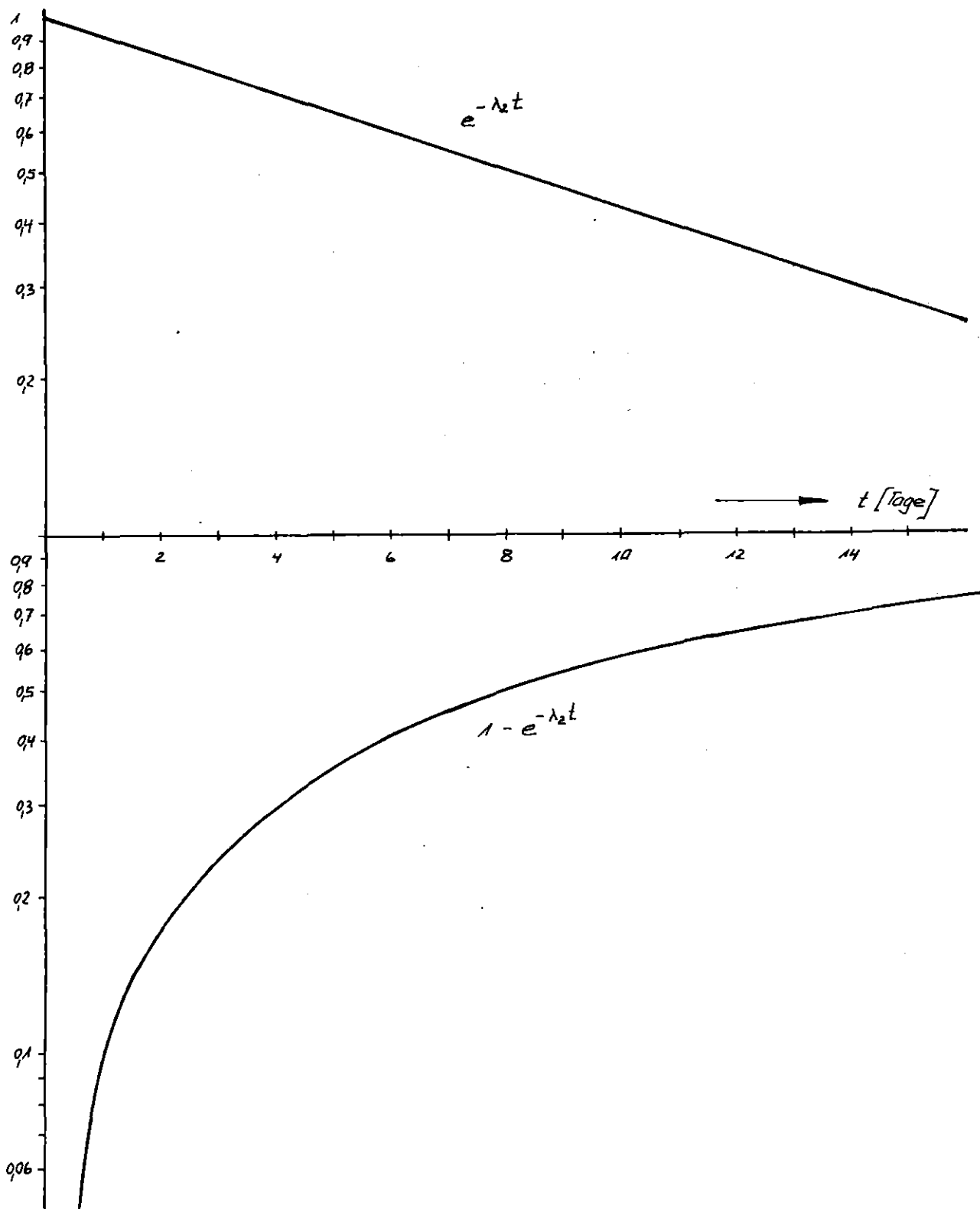


Abb. 2 Graphische Darstellung von $e^{-\lambda_2 t}$ und $1 - e^{-\lambda_2 t}$ für J-131 in Abhängigkeit von der Zeit (Tage).

Ist z.B. $\epsilon_2 = 1,2 \cdot 10^6 \left[\frac{\text{Ipm}}{\mu\text{Ci}} \right]$ so folgt für die Aktivität

$$A_2 = \frac{600}{1,2 \cdot 10^6} = 5 \cdot 10^{-4} \quad (\mu\text{Ci}) \quad \text{J-131}$$

und für H-3 gilt dann, wenn z.B. $\epsilon_1 = 6 \cdot 10^5 \left[\frac{\text{Ipm}}{\mu\text{Ci}} \right]$ ist

$$A_2 = \frac{1.000 - 600}{6 \cdot 10^5} = 6,66 \cdot 10^{-4} \quad (\mu\text{Ci})$$

(JACOBI, 1961)

II. Versuchsbeschreibung der THO - Ausscheidung unter der extrakorporalen Hämodialyse:

Vier Patienten, die wegen einer chronischen Niereninsuffizienz wöchentlich einmal dialysiert wurden, wurde jeweils 3 Stunden vor Dialysebeginn 500 μCi THO inkorporiert. Die Behandlung erfolgte mit einem Plattendialysator. Die Waschflüssigkeit betrug 385 Liter. Kurz vor Beginn der Dialyse wurde das Gesamtkörperwasser aus einer Harnprobe berechnet. Im Abstand von 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 6 und 8 Stunden nach Einsetzen der Dialysebehandlung wurden jeweils 30 ml der Dialysierflüssigkeit entnommen und der Tritiumanteil am Dialysiertvolumen zum Zeitpunkt der Entnahme bestimmt.

III. Gesamtkörperwasserbestimmung mit Antipyrin:

Es kam die von BRODIE, AXELROD, SOBERMAN, LEVY (1949) beschriebene Präzipitations-Methode zur Anwendung. Hierzu mußte eine unter Versuchsbedingungen unmittelbar aus 2 ml Plasma gewonnene Eichgerade aufgestellt werden. Diese Gerade von $y = 0,0089 x + 0,005$ wurde aus neun unter diesen Bedingungen erhaltenen Eichgeraden ermittelt (siehe Abb. 3). Der mittlere Fehler der erhaltenen 90 Werte lag bei $\pm 0,06 \%$.

Die in der Arbeit von BRODIE, AXELROD, SOBERMAN, LEVY (1949) angegebene Standardkurve ohne Plasma mit einer Extinktion von 0,350 pro 10 γ Antipyrin pro ml konnte durch eigene Untersuchungen bestätigt werden. Das benutzte Antipyrin wurde von den Farbwerken Hoechst AG. zur Verfügung gestellt.

IV. Extrazellulärraumbestimmung mit Rhodanid:

Herstellung der Rhodanidlösung:

Da es unmöglich war, NaSCN mit einem dem DAB 6 entsprechenden Reinheitsgrad zu erhalten, wurde NaSCN purum einer Reinigung unterzogen. Folgender Weg wurde hierfür gewählt: Alle zur Herstellung des NaSCN purissimum gebrauchten Gläser und Geräte wurden bei $+ 180^{\circ}\text{C}$ 20 Minuten lang im Brutschrank sterilisiert.

In einem 2-Liter-Rundkolben wurden dann 250 g NaSCN purum in einem Liter absoluten Äthanol gelöst; hierbei erhält man eine gesättigte Lösung. Anschließend wurde die heiße Mutterlauge 2mal ab-

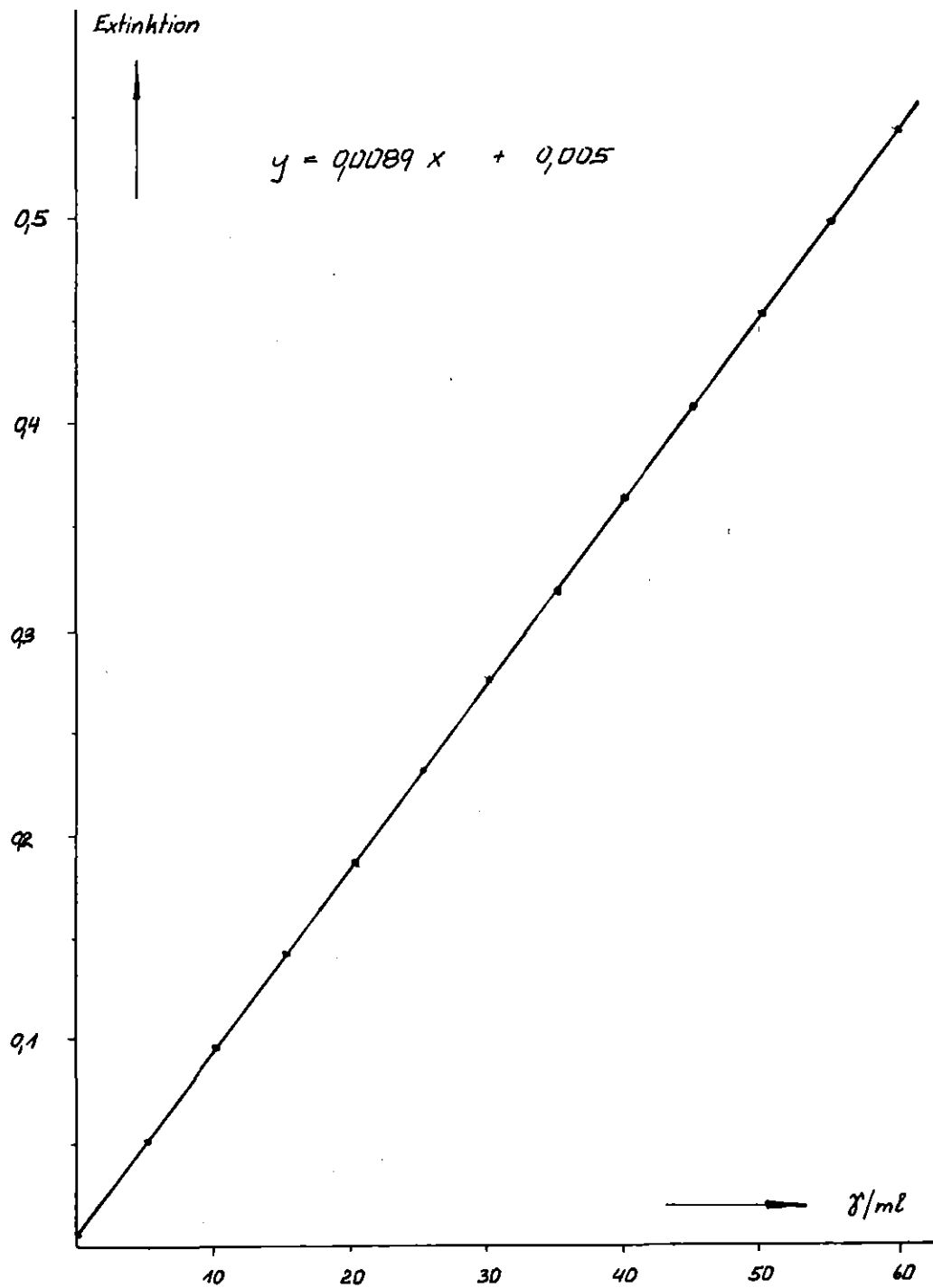


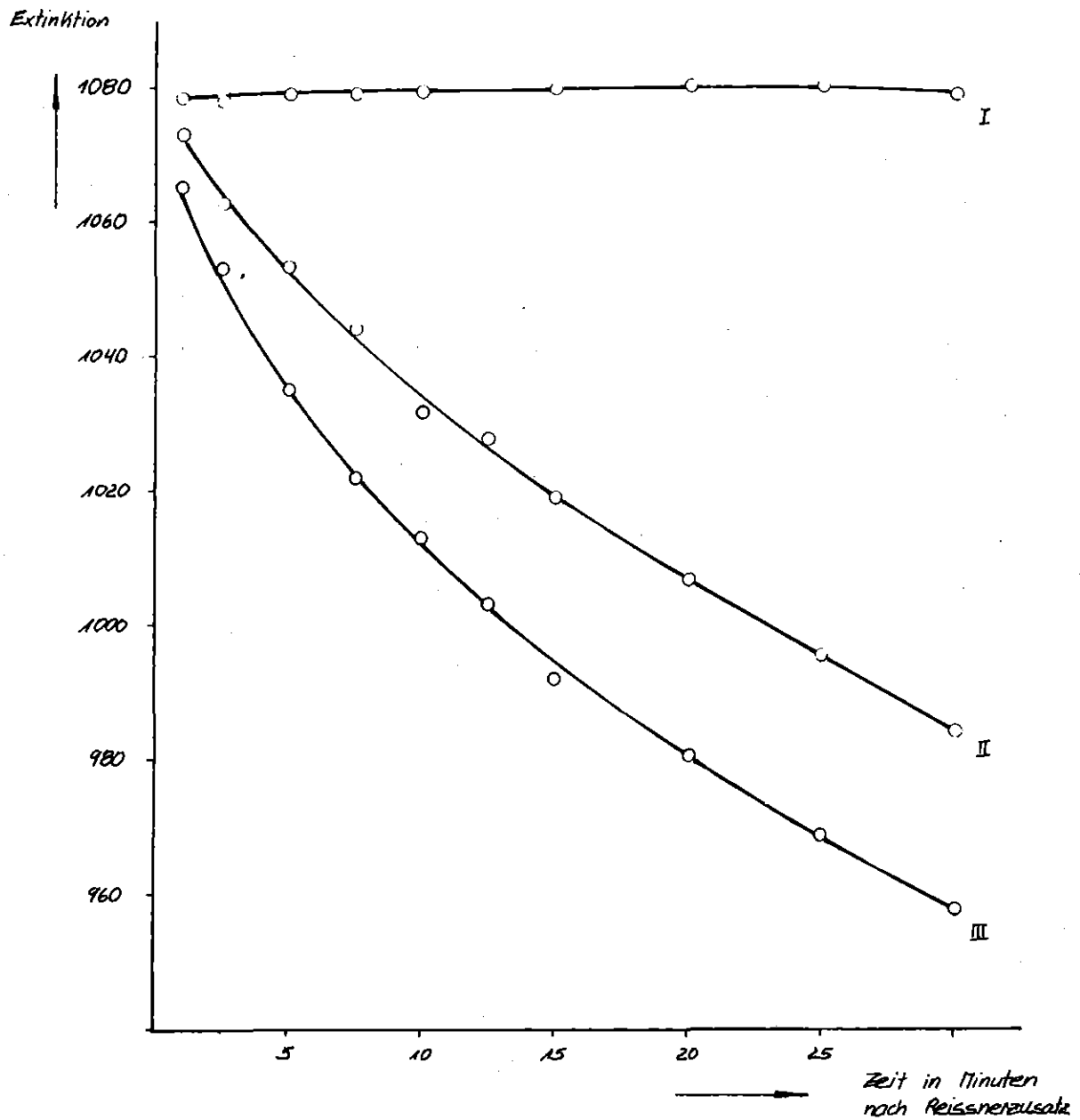
Abb. 3 Graphische Darstellung der Eichgeraden des Antipyrins.

filtriert. Das Filtrat wurde gekühlt und eingeeengt bis NaSCN-Kristalle ausfielen. Durch tiefe Kühlung der Lösung, mindestens -20°C , wurde die Kristallisation verstärkt. Nun wurde der Ansatz abgenußt und mit tiefgekühltem Äthanol nachgewaschen.

Die entstandenen weißen Kristalle wurden im Vakuum getrocknet und zur Aufbewahrung in einen Exsikkator mit Phosphatgel gegeben. Es wurden 85,8 g gereinigtes NaSCN gewonnen. Aus dem Exsikkator konnte jetzt NaSCN entnommen werden und nach Abwägen mit Aqua bidest eine 4%ige NaSCN-Lösung hergestellt werden. Diese Rhodanid-Lösung wurde in 20 ml-Ampullen gefüllt und in einer mit H_2O -Dampf gesättigten Atmosphäre bei 80°C 30 Minuten lang erhitzt. Höhere Temperaturen sind der möglichen Zersetzung wegen zu vermeiden (MOLENAAR, ROLLER, 1939).

T i e r v e r s u c h :

Um Sicherheit über die Verträglichkeit der eigenen Präparation zu gewinnen, wurde die 5-fache übliche Dosis NaSCN einem Schäferhund intravenös injiziert. In den darauffolgenden Tagen wurde der Hund ständig beobachtet und sein Gesundheitszustand überprüft. Das Tier zeigte trotz der 5-fachen Überdosierung keine Krankheits- oder Ausfallserscheinungen.



- I gemessen im dunklen Meßgehäuse
- II gemessen bei Wolkenlicht
- III gemessen bei Sonnenlicht

Abb. 4 Veränderungen des Rhodnid-Eisen-III-Färbkomplexes unter verschiedenen Lichtbedingungen in Abhängigkeit von der Zeit.

U n t e r s u c h u n g d e s R h o d a n i d - E i s e n - I I I - F a r b k o m p l e x e s :

Für alle spektrophotometrischen Untersuchungen wurde das Zeiss-Spektralphotometer M 4 Q III und stets die gleichen Küvetten mit 10 mm Schichtdicke benutzt. Von der 4%igen NaSCN-Lösung wurden zur Untersuchung des NaSCN-Fe-III-Farbkomplexes verschiedene Verdünnungen hergestellt, die 4 mg, 400 μ , 200 μ , und 80 μ NaSCN pro ml Lösung enthielten. Hierbei zeigte sich, daß dieser Komplex lichtempfindlich ist. Abb. 4 zeigt, wie sich die Werte unter verschiedenen Lichtbedingungen im Raum verändern.

Jetzt wurde das Absorptionsmaximum des Farbkomplexes bestimmt. Die Messung wurde bei Verwendung von 3 ml Stammlösung mit 240 μ NaSCN unter den gleichen Versuchsbedingungen wie bei fast allen weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Extinktion wurde im Bereich von 380 - 600 m/μ gemessen und erfolgte in 6 Parallelproben (Abb.5). Von 380 - 600 m/μ wurde alle 10 m/μ die Extinktion abgelesen. Im Bereich des Gipfels von 440 - 480 m/μ wurde die Lichtauslöschung pro m/μ bestimmt. Das Maximum bei 457 - 461 m/μ stellte sich als flache Wölbung dar (Abb. 6). Für die späteren Untersuchungen wurde deshalb die Ablesung der Extinktionswerte bei 459 m/μ gewählt. Die Prüfung der Temperaturempfindlichkeit lieferte folgende Werte:

T a b e l l e 2

Temperatur	10° C	20° C	30° C	40° C	50° C
Extinktion	0.846	0.842	0.835	0.799	0.761

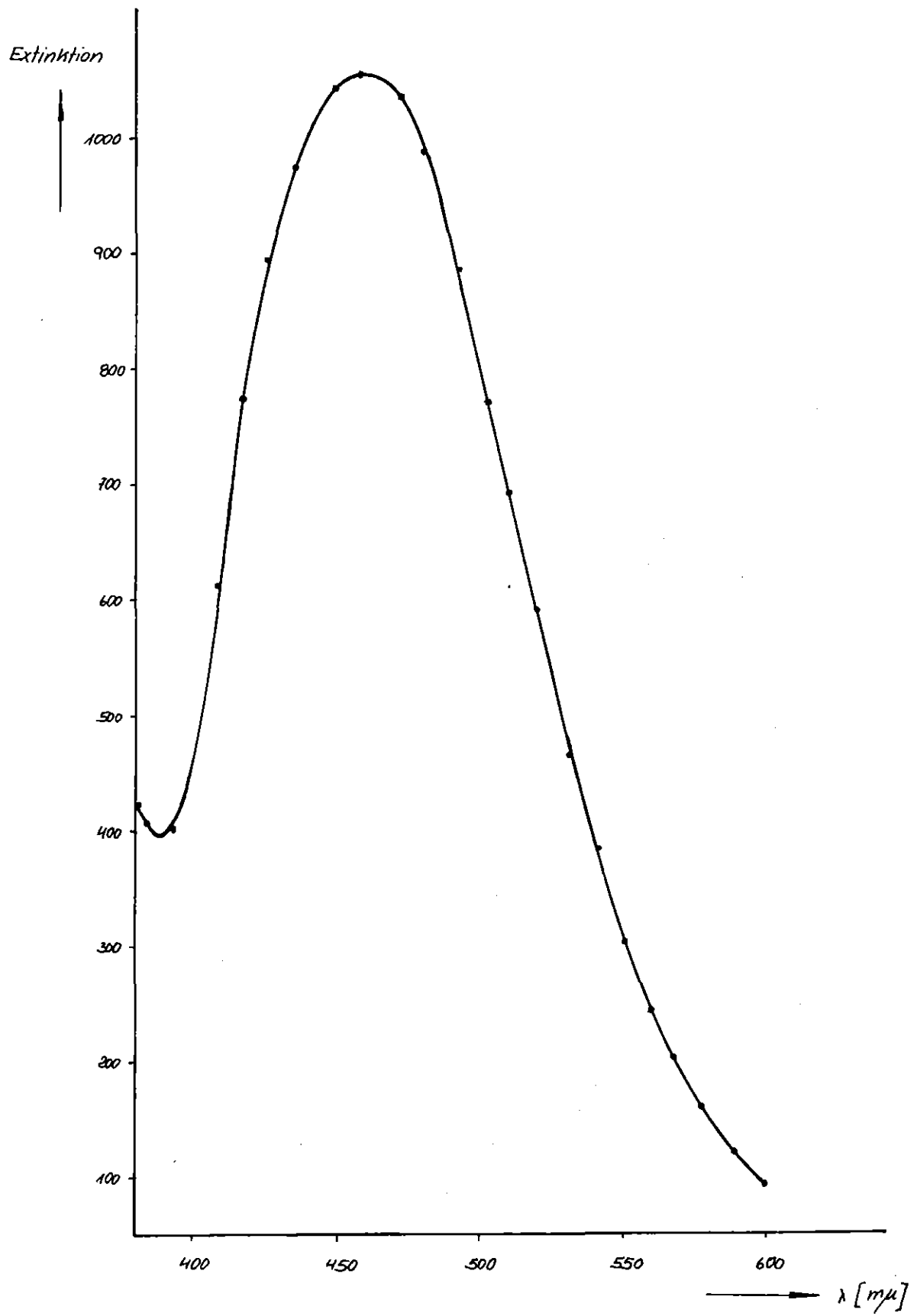


Abb. 5 Spektrum des Rhodanid - Eisen-III - Farbstoffkomplexes.

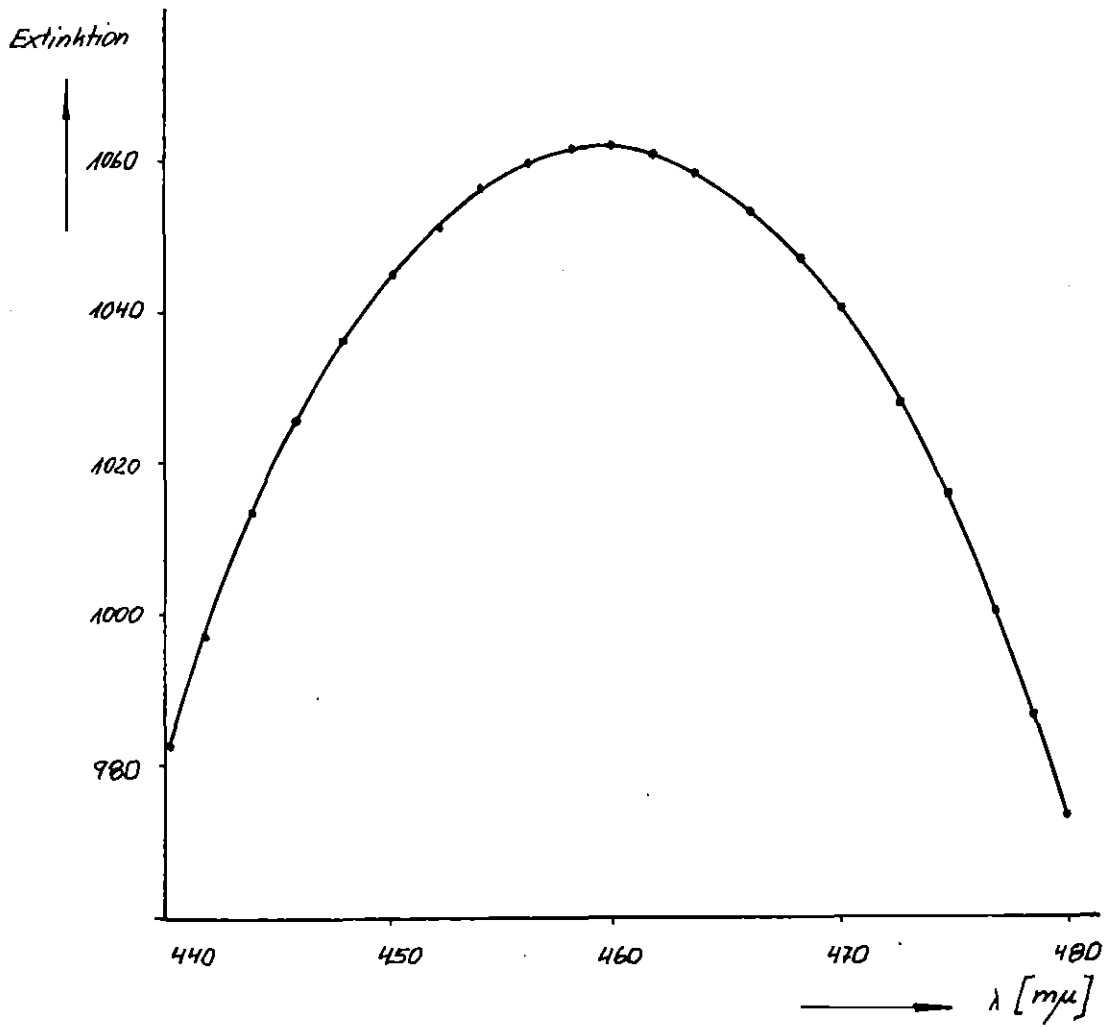


Abb. 6 Genau ausgemessener Gipfel des Rhodanid-Eisen-III-Farbkomplexes.

Der Versuch zeigt, daß der Farbkomplex bei Temperaturen um 20°C praktisch die gleiche Absorption zeigt.

B e r e c h n u n g d e r E i c h g e r a d e n :

Mit 20 Verdünnungen um 20 γ NaSCN pro 3 ml ansteigend bis 400 γ wurde jeweils 15 Minuten nach Zugabe von Reissner'scher Lösung (2 Teile 10%ige HNO_3 und 1 Teil n-Eisen-III-Chlorid sowie 1 Teil H_2O) bei 459 m μ die Extinktion der einzelnen Verdünnungen ermittelt. Es wurden 12 Eichgeraden mit 240 Werten gewonnen. Als Mittelwert wurde eine Eichgerade mit der Steigung 0,044 pro 10 γ NaSCN pro 3 ml Serum gefunden (Abb.7). Die Standardabweichung betrug \pm 0,387. Im untersuchten Bereich folgt die Extinktion dem Lambert-Beer'schen Gesetz.

V e r s u c h s a b l a u f :

Die Untersuchung wurde morgens am nüchternen, fieberfreien Patienten vorgenommen. Nach Entnahme einer Blutprobe, die später als Leerwert diente, wurden 12 mg NaSCN /kg Körpergewicht intravenös injiziert. 2,5 Stunden später erfolgte wiederum eine Blutentnahme zur Bestimmung des ECF. Vorversuche hatten ergeben, daß nach diesem Zeitpunkt keine nennenswerte Verteilung des Rhodanids mehr auftritt, und seine Konzentration im Serum während der folgenden 3 Stunden gleich bleibt.

Zu 3 ml des erhaltenen Serums, Serumwasser diente als Repräsentant des ECF, wurde 1 ml 60%ige Trichloressigsäure unter ständigem Schütteln im Zeitraum von 2 Minuten hinzugegeben. Das ausfallende Präzipitat wurde nach 15 Minuten bei 7.000 Umdrehungen

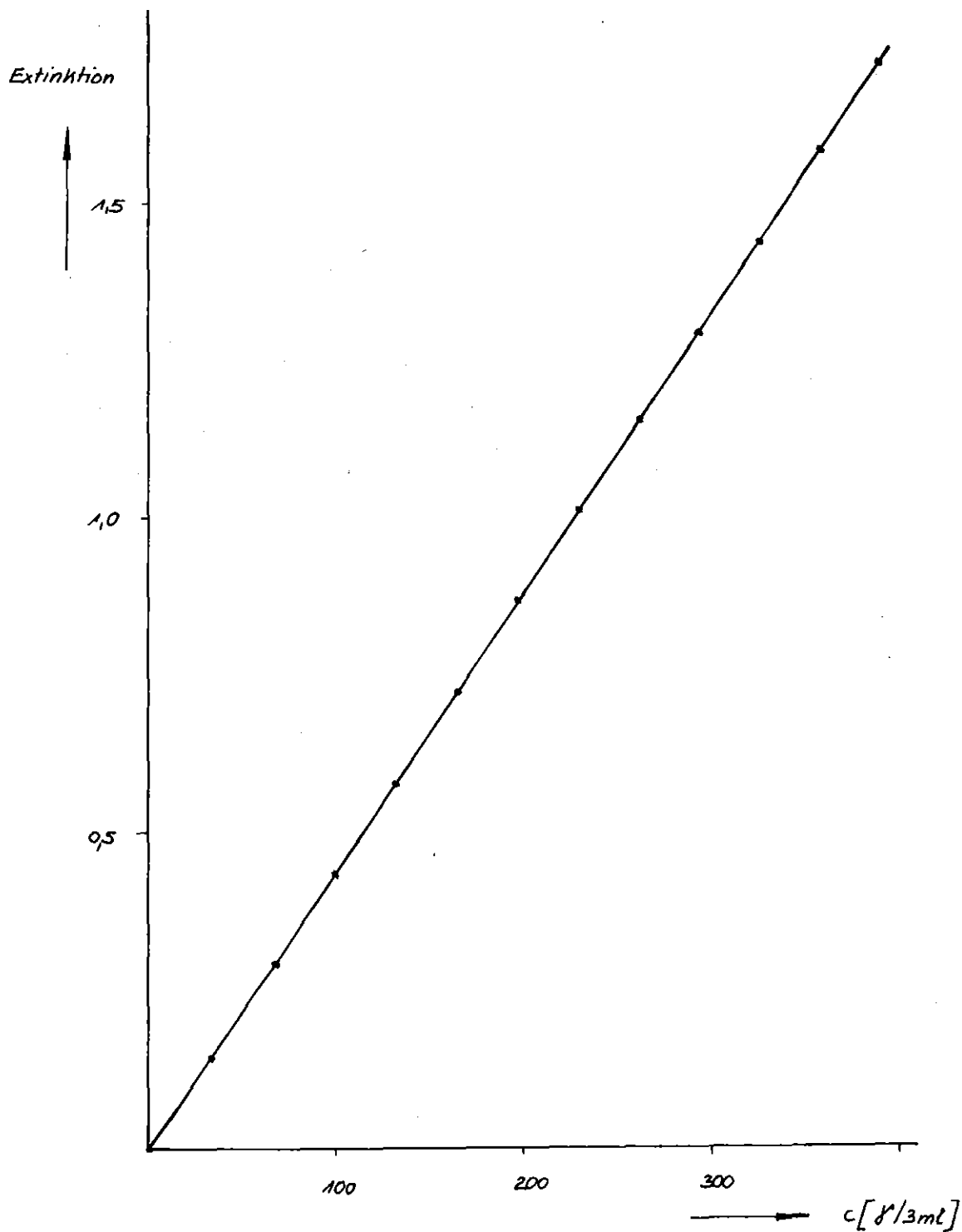


Abb. 7 Graphische Darstellung der Eichgeraden des Rhodanid-Eisen-III-Farbkomplexes. Die Messung erfolgte bei $\lambda = 459 \text{ m}\mu$ 15 Minuten nach Zugabe der Reissner'schen Lösung.

pro Minute 3 Minuten lang scharf abzentrifugiert. 2 ml des klaren Überstandes wurden mit 2 ml Reissner'scher Lösung versetzt, und in das dunkle Messgehäuse des Spektralphotometers bei Zimmertemperatur gesetzt. 15 Minuten nach Zugabe der Reissner'schen Lösung wurde bei 459 m μ die Extinktion gegenüber dem Leerwert abgelesen. Da nach MOLENAAR, ROLLER (1939) die renale Exkretion nur 1 % des injizierten Natriumrhodanids innerhalb von 6 Stunden beträgt, darf sie vernachlässigt werden (FRIEDBERG, 1950). So konnte aus der erhaltenen Extinktion leicht auf die Verdünnung des Rhodanids in der extrazellulären Flüssigkeit geschlossen werden.

V. B e s c h r e i b u n g d e r D u r s t v e r s u c h e :

Der methodischen Durchführung dieses Versuches lag folgender Gedanke zu Grunde. Nach Bestimmung des Gesamtkörperwassers und gleichzeitiger Messung des Körpergewichtes vor und nach einem stärkeren physiologischen Körperwasserverlust läßt sich durch einfache Subtraktion des Wasserverlustes auch das Gesamtkörperwasser nach dem Versuch ohne dessen erneute Bestimmung ermitteln. Der Wasserverlust kann als Äquivalent des Gewichtsverlustes berechnet werden: Wasserverlust = ursprüngliches Gewicht minus gegenwärtiges Gewicht (MOLL, DAUGHERTY, 1957). Ein wesentlicher, nicht durch Wasser bedingter Gewichtsverlust, könnte noch durch vermehrte Kohlendioxydausscheidung bedingt sein. Bei einer O₂-Aufnahme von 900 ml/Min. unter schwerer Arbeit und einem R.Q. von 0,795 (ZOELLNER, 1957) wurde der auf Kohlendioxyd beruhende Gewichtsverlust mit 60 Gramm pro Stunde in Rechnung gestellt. Die während des Versuchsablauf ausgeschiedenen Harnmengen wurden ge-

messen und bei den Wasserhaushaltbestimmungen berücksichtigt. Die außerdem erfolgten Bestimmungen der Extrazellulärflüssigkeit lassen dann Rückschlüsse über die unter diesen Belastungen auftretenden Veränderungen des Wassergehaltes zu.

Der Wasserverlust bei den Versuchspersonen sollte durch eine extreme sportliche Belastung herbeigeführt werden. Vor Beginn des Versuches wurden die Sportler nach erfolgter Stuhl- und Blasenentleerung auf einer Sitzwaage nackt gewogen. Anschließend wurde jeder Versuchsperson 1.000 mg Antipyrin intravenös verabreicht. In der darauffolgenden 2., 3. und 5. Stunde erfolgte eine Blutentnahme und Messung des Antipyrinspiegels im Plasma. Man erhielt somit den Wert des Gesamtkörperwassers vor Versuchsbeginn. Gleichzeitig wurde aus der 3. Blutentnahme (nach der 5. Stunde) der Leerwert für die NaSCN-Bestimmung ermittelt, anschließend wurden der Versuchsperson 12mg NaSCN/kg Körpergewicht intravenös gespritzt.

Nach weiteren 2 Stunden wurde die Extrazellulärflüssigkeit durch Untersuchung des NaSCN-Spiegels im Blut bestimmt und eine weitere Antipyrinbestimmung, also 7 Stunden nach der Verabreichung, zur Kontrolle durchgeführt.

Unmittelbar hierauf mußten sich die Sportler einem scharfen Lauftraining (Intervalltraining) von 50 Minuten unterziehen. Diese Belastungsprobe fand in feuchter, kalter Witterung statt. Bei keiner der vier Versuchspersonen wurde stärkere Schweißentwicklung festgestellt. Für ein Ansteigen der Körpertemperatur (Fieberthermometermessung) konnte ebenfalls kein Anhalt gefunden werden. Nach der Anstrengung wurden die Sportler

wiederum nackt gewogen, und eine abschließende Blutentnahme zur Bestimmung des NaSCN- und erneut des Antipyrinspiegels im Blut durchgeführt.

VI. Beschreibung der Untersuchung von Flüssigkeitsräumen bei Hyper- und Hypothyreosepatienten:

Bei 9 Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion und 3 Myxödempatientinnen, jedes Krankheitsbild war durch Radiojodtest gesichert, erfolgte vor der Therapie und nach deren Abschluß eine Bestimmung des Gesamtkörperwassers mittels 500 μ Ci THO und der Extrazellulärflüssigkeit durch 12 mg NaSCN /kg Körpergewicht. Die biologische Halbwertszeit des für die Radiojodtherapie benutzten J-131 wurde durch die einmalige Rhodanidgabe nicht verändert, wie Vergleiche mit einem Kollektiv anderer Therapiepatienten, deren Extrazellulärraum nicht gemessen wurde, zeigten.

4 Monate nach der Radiojodtherapie, wenn die erneute Untersuchung eine euthyreote Stoffwechsellage ergab, wurde die Abschlußbestimmung der Flüssigkeitsräume des Organismus durchgeführt. Bei den Myxödempatientinnen erfolgte gleichfalls nach 4 monatiger Substitutionstherapie von 50-100 γ L-3,3', 5-Trijodthyronin-hydrochlorid (Thybon^R) pro Tag die erneute Bestimmung des Gesamtkörperwassers und der Extrazellulärflüssigkeit. Vor der Wasserhaushaltbestimmung der Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen wurde bei 12 Personen, die sich

in einer durch Radiojodtest gesicherten euthyreoten Stoffwechsella-
ge befanden und keine Zeichen irgendwelcher Störungen des Was-
serhaushaltes aufwiesen, eine Messung des Gesamtkörperwassers, der
Extra- und Intrazellulärflüssigkeit nach der angegebenen Methodik
durchgeführt. Die gefundenen Größen dieser Körperwasserräume dien-
ten nur zum Vergleich mit anderen in der Literatur angegebenen Wer-
ten. Sie wurden auf Grund der in der Fragestellung dargelegten Über-
legungen nicht als Normwerte für die bei Hyper- und Hypothyreose
ermittelten Meßergebnisse herangezogen. Diese wurden aus den Wer-
ten der Abschlußuntersuchung bei euthyreoter Stoffwechsella-
ge der Patienten mit früherer Schilddrüsenüberfunktion oder -unterfunk-
tion, gebildet.

C. E r g e b n i s s e

I. V e r h a l t e n d e r K ö r p e r w a s s e r r ä u m e
b e i g e s u n d e n P e r s o n e n v o r d e m
D u r s t v e r s u c h u n d u n t e r D u r s t :

Das Gesamtkörperwasser (Antipyrinraum) betrug zu Versuchsbeginn 62,02 % des Körpergewichtes. Für die Extrazellulärflüssigkeit (Rhodanidraum) und Intrazellulärflüssigkeit (Antipyrinraum minus Rhodanidraum) fanden sich Werte von 25,95 und 36,07 % des Körpergewichtes im Mittel. Der Wasserverlust der einzelnen Probanden schwankte zwischen 1620 und 1500 ml, Mittelwert 1545 ml (Tabelle 3). Dies bedeutet eine Verringerung des Gesamtkörperwassers auf 97,06 bis 96,09 % gegenüber dem Ausgangswert, im Durchschnitt 96,71 % (Tabelle 4). Die einzelnen Körperwasserräume waren durch diesen Verlust unterschiedlich stark betroffen. Der Extrazellulärraum war im Mittel auf 99,08 % bei einer Variationsbreite von 99,52 bis 98,58 % der Ausgangswerte abgesunken. Während der Intrazellulärraum sich durchschnittlich auf 94,97 %, mit Werten zwischen 95,43 und 94,41 %, gegenüber dem Ausgangswert verkleinerte. Das bedeutete, daß der Intrazellulärraum im Mittel um 4,12 % stärker als der Extrazellulärraum abnahm.

Die Tabelle 3 enthält alle mit der Untersuchung im Zusammenhang stehenden Werte.

In Tabelle 4 sind die prozentualen Abweichungen der einzelnen Flüssigkeitsräume gegenüber dem Zustand vor dem Wasserverlust aufgezeichnet.

Auf der Abb. 8 wurden diese graphisch zueinander in Beziehung gesetzt, wodurch die Abweichung sowohl der Extrazellulärflüssigkeit

T a b e l l e 3

Ver- suchs- pers.	Alter Jahre	Größe cm	Zeit- punkt	Gewicht kg	Wasser- verlust ml	Gesamtkörper- wasser (GKW)		Extrazellulärflüs- sigkeit (ECF)			Intrazellulärflüs- sigkeit (ICF)		
						ml	%K.G.	ml	%K.G.	%GKW	ml	%K.G.	%GKW
C.F.	25,9	188	Versuchs- beginn	80,77	1540	52356	64,82	22018	27,26	42,05	30338	37,56	57,95
			Versuchs- ende	79,23		50816	64,14	21864	27,60	43,02	28952	36,54	56,98
W.H.	26,8	182	Versuchs- beginn	77,00	1500	45045	58,50	17910	23,26	39,76	27135	35,24	60,24
			Versuchs- ende	75,50		43545	57,67	17719	23,47	40,69	25826	34,20	59,31
H.H.	25,8	186	Versuchs- beginn	87,52	1620	54347	62,10	25263	28,86	46,48	29084	33,24	53,52
			Versuchs- ende	85,90		52727	61,38	25142	29,26	47,68	27585	32,12	52,32
R.S.	25,2	177	Versuchs- beginn	61,20	1520	38339	62,64	14948	24,42	38,99	23391	38,22	61,01
			Versuchs- ende	59,68		36819	61,69	14735	24,69	40,02	22084	37,00	59,98
Mittel- werte	25,2	183	Versuchs- beginn	76,62	1545	47521	62,02	20035	25,95	41,82	27486	36,07	58,18
			Versuchs- ende	75,08		45977	61,22	19865	26,25	42,85	26112	34,97	57,15

Verhalten des Gesamtkörperwassers (=Antipyrinraum), der Extrazellulärflüssigkeit (=Rhodanidraum) und der Intrazellulärflüssigkeit (=Antipyrinraum minus Rhodanidraum) vor und nach einem scharfen Intervalltraining von ca. 50-60 Minuten, bei dessen Ende ein starkes Durstgefühl von den Versuchspersonen angegeben wurde.

T a b e l l e 4

Name	Δ GKW %	Δ ECF %	Δ ICF %	Δ ECF - Δ ICF %
C. F.	97,06	99,30	95,43	3,87
W. H.	96,67	98,93	95,17	3,76
H. H.	97,02	99,52	94,85	4,67
R. S.	96,09	98,58	94,41	4,17
Mittel- werte	96,71	99,08	94,97	4,12

Die prozentualen Veränderungen des Gesamtkörperwassers (Δ GKW) der Extrazellulärflüssigkeit (Δ ECF) und der Intrazellulärflüssigkeit (Δ ICF) sowie die Differenz von den prozentualen Veränderungen zwischen der Extrazellulärflüssigkeit und Intrazellulärflüssigkeit (Δ ECF - Δ ICF) nach Versuchsende gegenüber dem Zustand vorVersuchsbeginn.

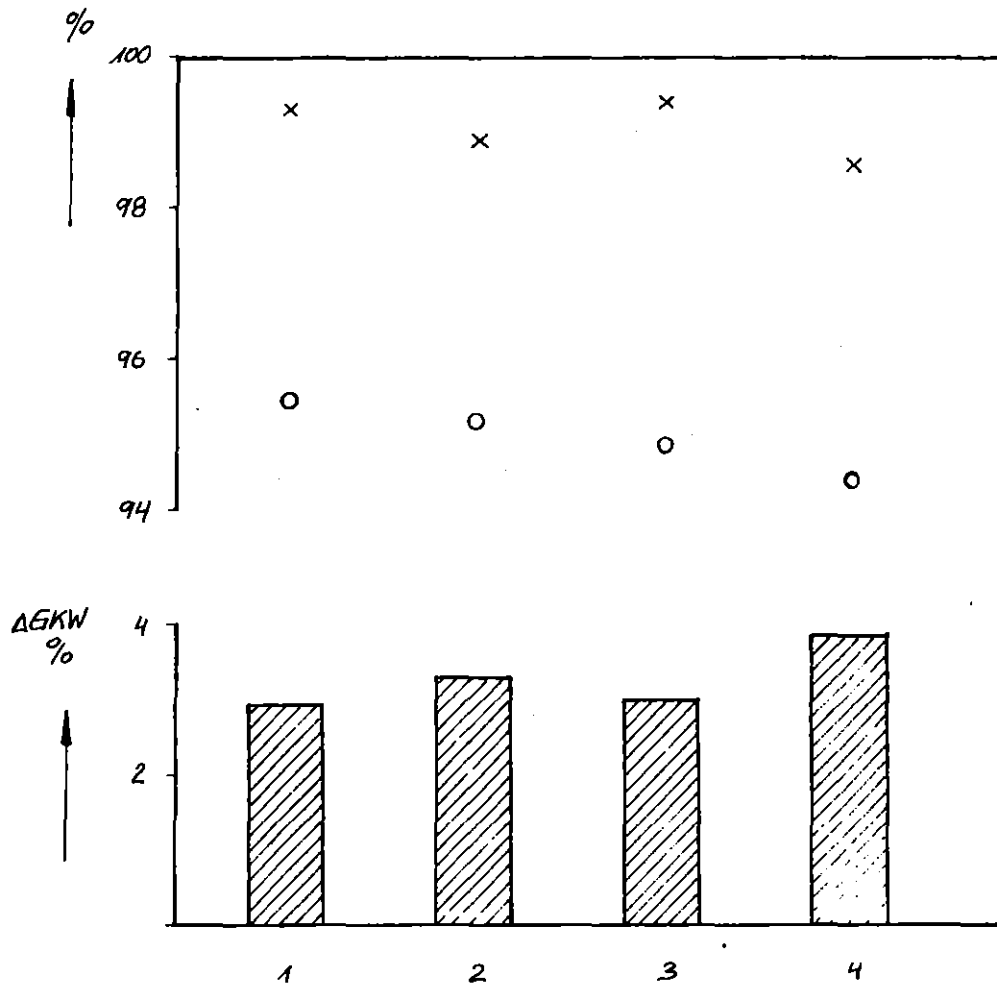



Abb. 8 Prozentuale Änderungen von Extrazellulärflüssigkeit, Intrazellulärflüssigkeit und Gesamtkörperwasser im Iustand.

- x - prozentuale Verringerung der Extrazellulärflüssigkeit (ECF = Rhodanidraum) nach Versuchsende gegenüber dem Ausgangswert vor Versuchsbeginn (100 % Linie).
- o - prozentuale Verringerung der Intrazellulärflüssigkeit (ICF = Antipyrinraum - Rhodanidraum) nach Versuchsende gegenüber dem Wert vor Versuchsbeginn (100 % Linie).
-  - prozentuale Verringerung des Gesamtkörperwassers (GKW = Antipyrinraum) nach Versuchsende gegenüber dem Wert vor Versuchsbeginn.

als auch der Intrazellulärflüssigkeit von ihren Ausgangswerten (= 100 % Linie), die durch den Wasserverlust hervorgerufen ist, veranschaulicht wird. Als ordnendes Moment wurde die Größenabnahme der Intrazellulärflüssigkeit gewählt. Die prozentuale Verringerung des Gesamtkörperwassers, errechnet aus dem erlittenen Gewichtsverlust, wurde unten aufgetragen. Es zeigt sich, daß die Abnahme des Extrazellulärraumes um so stärker erfolgt, je größer der prozentuale Gesamtkörperwasserverlust ist.

II. Verhalten der Körperwasserräume bei Hyper- und Hypothyreosepatienten vor und nach der Therapie:

Wie Tabelle 5 zeigt, betrug bei den 12 gesunden Personen das Gesamtkörperwasser (THO-Raum) im Durchschnitt 51,71 % des Körpergewichtes. Für die Extrazellulärflüssigkeit (Rhodanidraum) fanden sich Mittelwerte von 23,04 % des Körpergewichtes und 44,69 % des Gesamtkörperwassers. Die entsprechenden Werte der Intrazellulärflüssigkeit (THO-Raum minus Rhodanidraum) lagen bei 28,67 % des Körpergewichtes und 55,31 % Gesamtkörperwasseranteil.

Die 9 Patienten (Tab. 6) mit einer Schilddrüsenüberfunktion zeigten 4 Monate nach der Radiojodtherapie eine mittlere Gewichtszunahme von 63,3 auf 65,3 kg. Der Mittelwert des Gesamtkörperwassers von 50,34 % des Körpergewichtes vor Therapiebeginn differierte unwesentlich von dem nach Wiederherstellung euthyreoter Verhältnisse ermittelten Wert von 49,05 %. Stärkere Abweichungen wiesen die Veränderungen des Extrazellulärraumes auf. Die Durch-

T a b e l l e 5

Versuchs- pers.	Geschlecht	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Gesamtkörper- wasser (GKW)		Extrazellulärflüs- sigkeit (ECF)			Intrazellulärflüs- sigkeit (ICF)		
					ml	%K.G.	ml	%K.G.	%GKW	ml	%K.G.	%GKW
S. R.	m.	45	176	85,9	51533	59,99	22428	26,11	43,52	29105	33,88	56,48
B. A.	m.	62	170	62,0	35459	57,19	15210	24,53	42,89	20249	32,66	57,11
S. E.	w.	56	160	60,0	30232	50,39	15040	25,06	49,74	15192	25,33	50,26
S. K.	w.	26	158	69,4	33630	48,46	15262	21,99	45,38	18368	26,47	54,62
G. J.	m.	66	166	72,0	33983	47,20	13325	18,52	39,21	20658	26,68	60,79
P. A.	m.	58	178	80,0	39000	48,75	17133	21,41	43,93	21867	27,34	56,07
H. W.	m.	59	153	63,5	33684	53,04	16010	25,21	47,53	17674	27,83	52,47
D. W.	w.	55	180	87,5	38512	44,01	18320	20,93	47,56	20192	23,08	52,44
O.F.	m.	64	163	59,1	36749	62,18	14569	24,65	39,64	22180	37,53	60,36
H. I.	w.	25	166	52,0	29042	55,85	12959	24,92	44,62	16083	30,93	55,38
W. A.	w.	63	165	72,0	32616	45,30	14143	19,64	43,36	18473	25,66	56,64
K. M.	w.	40	160	65,9	31761	48,19	15531	23,57	48,90	16230	24,62	51,10
Mittel- wert		52	166	69,1	35517	51,71	15827	23,04	44,69	19690	28,67	55,31

Gesamtkörperwasser (THO-Raum), Extrazellulärflüssigkeit (Rhodanidraum) und Intrazellulärflüssigkeit (THO-Raum minus Rhodanidraum) bei 12 gesunden Personen.

T a b e l l e 6

Ver- suchs- pers.	Geschl.	Alter Jahre	Größe cm	Zeitpunkt der Bestimmung	Gewicht kg	Gesamtkörper- wasser (GKW)		Extrazellulärflüs- sigkeit (ECF)			Intrazellulärflüs- sigkeit (ICF)		
						ml	%K.G.	ml	%K.G.	%GKW	ml	%K.G.	%GKW
S. K.	w.	35	172	v.d. Therapie	63,0	29899	47,67	13904	22,07	46,50	15995	25,60	53,50
				n.d. Therapie	64,7	29035	43,02	13427	20,75	46,24	15608	22,27	53,76
K. P.	m.	54	166	v.d. Therapie	72,4	41968	57,97	21507	29,70	51,24	20461	28,27	48,76
				n.d. Therapie	72,1	41674	57,80	20689	28,69	49,64	20985	29,11	50,36
Z. I.	w.	32	158	v.d. Therapie	54,5	30278	55,55	16062	29,47	53,05	14216	26,08	46,95
				n.d. Therapie	53,8	29969	55,70	14994	27,87	50,03	14975	27,83	49,97
W. S.	w.	58	156	v.d. Therapie	68,7	28689	41,76	15189	22,10	52,94	13500	19,66	47,06
				n.d. Therapie	74,6	30456	40,83	15665	20,99	51,43	14791	19,84	48,57
K. J.	m.	56	171	v.d. Therapie	65,5	37371	57,05	15918	24,30	42,59	21453	32,75	57,41
				n.d. Therapie	70,3	40033	56,94	12612	17,94	31,50	27421	39,00	68,50
K. E.	w.	60	169	v.d. Therapie	48,0	25867	55,04	12000	25,00	46,39	13867	30,04	53,61
				n.d. Therapie	48,4	25895	53,50	11558	23,88	44,63	14337	29,62	55,37
F. S.	w.	44	160	v.d. Therapie	57,8	29998	51,89	14118	24,43	47,06	15880	27,46	52,94
				n.d. Therapie	61,8	30077	48,67	12140	19,64	40,36	17937	29,03	59,64
S. M.	w.	60	161	v.d. Therapie	74,0	30963	41,84	14734	19,91	47,59	16229	21,93	52,41
				n.d. Therapie	74,5	29926	40,17	13123	17,62	43,85	16803	22,55	56,15
K. M.	w.	40	160	v.d. Therapie	65,9	31761	48,19	14846	22,53	46,74	16915	25,66	53,26
				n.d. Therapie	67,5	31224	46,26	14154	20,97	45,33	17070	25,29	54,67
Mittel- wert		49	164	v.d. Therapie	63,3	31866	50,34	15364	24,27	48,21	16502	26,07	51,79
				n.d. Therapie	65,3	32032	49,05	14262	21,84	44,52	17770	27,21	55,48

Bestimmung des Gesamtkörperwassers (THO-Raum), der Extrazellulärflüssigkeit (Rhodanidraum) und Intrazellulärflüssigkeit (THO-Raum minus Rhodanidraum) bei 9 Hyperthyreosepatienten vor der Therapie und 4 Monate nach Radiojodtherapie bei jetzt euthyreoter Stoffwechsellaage.

schnittswerte betrugen vor der Therapie, bezogen auf das Körpergewicht 24,27 %, auf das Gesamtkörperwasser 48,21 %. 4 Monate nach der Radiojodtherapie waren die entsprechenden Werte auf 21,84 % und 44,52 % abgesunken. Änderungen des Intrazellulär- raumes fanden sich mit Mittelwerten von 26,07 % des Körper- gewichtes und 51,79 % des Gesamtkörperwassers im Zustand der Hyperthyreose zu 27,21 % des Körpergewichtes sowie 55,48% des Gesamtkörperwassers in euthyreoter Stoffwechsella- ge.

Die Tabelle 7 zeigt die Meßergebnisse von Gesamtkörper- wasser, Extra- und Intrazellulärflüssigkeit bei den 3 Myxödem- patientinnen vor und nach 4 monatiger Substitutionstherapie mit L-3,3', 5-Trijodthyroninhydrochlorid. In diesem Zeitraum verringerte sich das Körpergewicht von 103,9 auf 100,5 kg im Mittel. Starke Veränderungen wiesen die Durchschnittswerte des Gesamtkörperwassers auf mit einer Reduzierung von 52,71% des Körpergewichtes vor Therapiebeginn auf 44,77 % bei Ab- schluß der Beobachtungsperiode. Die Extrazellulärflüssigkeit nahm in den 4 Monaten von 23,17 auf 20,63 % des Körpergewich- tes im Durchschnitt ab, während der prozentuale Anteil am Ge- samtkörperwasser von 44,00 auf 46,05 anstieg. Die entsprechen- den Mittelwerte der Intrazellulärflüssigkeit lagen in Bezug auf das Körpergewicht bei 29,54 sowie 24,14 % und auf den Gesamtkörperwasseranteil bei 56,00 und 53,95 %.

T a b e l l e 7

Ver- suchs- pers.	Geschl.	Alter Jahre	Größe cm	Zeitpunkt der Bestimmung	Gewicht kg	Gesamtkörper- wasser (GKW)		Extrazellulärflüs- sigkeit (ECF)			Intrazellulärflüs- sigkeit (ICF)		
						ml	%K.G.	ml	%K.G.	%GKW	ml	%K.G.	%GKW
K. H.	w.	43	169	v.d.Therapie	93,8	53683	57,23	22625	24,12	42,14	31058	33,11	57,86
				n.d.Therapie	91,7	42855	46,73	19756	21,54	46,09	23099	25,18	53,91
C. A.	w.	49	168	v.d.Therapie	95,3	51526	54,07	23410	24,56	45,43	28116	29,51	54,57
				n.d.Therapie	92,6	43760	47,26	20240	21,86	46,25	23520	25,40	53,75
E. K.	w.	51	162	v.d.Therapie	122,8	57525	46,84	25575	20,83	44,45	31950	26,01	55,55
				n.d.Therapie	117,4	47367	40,34	21706	18,48	45,82	25661	21,86	54,18
Mittel- wert		48	166	v.d.Therapie	103,9	54244	52,71	23870	23,17	44,00	30374	29,54	56,00
				n.d.Therapie	100,5	44660	44,77	20567	20,63	46,05	24093	24,14	53,95

Bestimmung des Gesamtkörperwassers (THO-Raum), der Extrazellulärflüssigkeit (Rhodanidraum) und Intrazellulärflüssigkeit (THO-Raum minus Rhodanidraum) bei 3 Myxödempatientinnen vor der Therapie und nach 4 monatiger Substitutionstherapie mit L-3,3',5-Trijodthyronin-hydrochlorid bei jetzt euthyreoter Stoffwechsellaage.

III. Verhalten der Körperwasserräume unter der extrakorporalen Hämodialyse:

Wie Tabelle 8 zeigt, wurden Gesamtkörperwasserwerte von 36880 bis 43245 ml gefunden. Bezogen auf das jeweilige Körpergewicht entsprachen dem Körperwasseranteile von 57,62 bis 61,34 %, im Mittel 58,79 %. Als Maß für die Entfernung des THO aus dem Gesamtkörperwasser wurde die Zeit für den halben Konzentrationsausgleich zwischen Dialysierflüssigkeit und Körperwasser (τ_H) gewählt. τ_H wies Werte zwischen 4,5 und 6,3 Stunden auf, bei einem Mittelwert von 5,4 Stunden.

T a b e l l e 8

Name	Geschlecht	Gewicht kg	Gesamtkörperwasser		τ_H Std.
			ml	% K.G.	
K. M.	w.	64,0	36880	57,62	4,5
G. G.	m.	70,5	43245	61,34	5,3
S. E.	w.	66,5	38430	57,79	5,4
L. H.	m.	67,2	39244	58,40	6,3
Mittelwert		67,1	39450	58,79	5,4

τ_H = Halbwertszeit = Zeit für den halben Konzentrationsausgleich.

Ergebnisse des Gesamtkörperwassers und der Halbwertszeit τ_H nach Inkorporation von 500 μ Ci THO bei der extrakorporalen Hämodialyse.

D. D i s k u s s i o n

I. K r i t i s c h e B e t r a c h t u n g e n z u r S t r a h - l e n b e l a s t u n g b e i I n k o r p o r a t i o n e i - n e r R a d i o a k t i v i t ä t u n t e r b e s o n d e - r e r B e r ü c k s i c h t i g u n g d e r I n k o r p o - r a t i o n v o n T r i t i u m :

Wie bei allen Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen tritt auch bei der Gesamtkörperwasserbestimmung mit THO eine gewisse Strahlenbelastung des Patienten auf. Im Falle von H-3 handelt es sich dabei um reine β -Strahlung. Im folgenden soll zuerst ganz allgemein dargelegt werden, wie man bei β -Strahlen eine Abschätzung der Strahlendosis vornehmen kann, um anschließend anhand eines Beispiels die bei den Untersuchungen auftretende Strahlenbelastung durchzurechnen.

Bei der Verabreichung einer Radioaktivität konzentriert sich meist ein Teil im sogenannten kritischen Organ. Darunter versteht man das Organ, in dem die Konzentration der inkorporierten Aktivität am höchsten ist und somit wahrscheinlich auch die schwerste Schädigung auftritt (z.B. bei J-131 in der Schilddrüse). Im Extremfall kann der Begriff kritisches Organ auf den gesamten Organismus ausgedehnt werden. Dies liegt bei der Verabreichung von THO vor.

Bei annähernd gleicher Verteilung des Radioisotops im kritischen Organ gilt dort

$$(1) \quad C_o = \frac{A_o \cdot p}{G} \quad \left[\frac{\mu\text{Ci}}{\text{g}} \right]$$

C_o = Konzentration im kritischen Organ

A_o = verabreichte Radioaktivität in μCi

p = Teil der verabreichten Radioaktivität im kritischen Organ

G = Gewicht des kritischen Organs in Gramm

Ci = Curie = Menge radioaktiver Substanz in der pro Sek. $3,7 \cdot 10^{10}$ Zerfallsakte erfolgen.

(Für die freundliche Unterstützung bei den rechnerischen Überlegungen danke ich Herrn Dipl.-Phys. K. KASPEREK).

Durch radioaktiven Zerfall und Ausscheidung des applizierten Isotops nimmt die Radioaktivität im kritischen Organ und im Körper, häufig nach Durchlaufen eines Maximums, ab. Diesen Vorgang kann man näherungsweise mit einem Exponentialgesetz beschreiben.

$$(2) \quad A = A_0 \cdot e^{-\lambda_{\text{eff}} \cdot t} \quad \left[\frac{\mu\text{Ci}}{\text{g}} \right]$$

A = Radioaktivität zur Zeit t = t

A₀ = Radioaktivität zur Zeit t = 0

e = Basis des natürlichen Logarithmus

t = Zeit in Sekunden

λ_{eff} = effektive "Zerfallskonstante", diese setzt sich aus λ_p + λ_b, d.h. aus der physikalischen (λ_p) und der biologischen (λ_b) Zerfalls- bzw. Ausscheidungskonstanten, zusammen.

Für die Konzentration gilt dann zur Zeit t:

$$(3) \quad C = \frac{p}{G} \cdot A_0 \cdot e^{-\lambda_{\text{eff}} \cdot t} \quad \left[\frac{\mu\text{Ci}}{\text{g}} \right]$$

Die im Organismus auftretenden chemischen Veränderungen hängen über die Ionisation direkt von der pro Gramm Gewebe absorbierten β-Energie ab, die wiederum von der Teilchenenergie, von der Anzahl der β-Teilchen und von ihrer Emmissionswahrscheinlichkeit pro Zerfall abhängt.

Die pro Zerfall freiwerdende β -Energie ist:

$$(4) \quad \bar{E}_\beta = \sum_x \bar{E}_x q_x \quad \text{mit} \quad \bar{E}_x = \frac{1}{\int_0^\infty dH(E)} \int_0^{E_{\max}} H(E) dE$$

\bar{E}_β = Betrag der freiwerdenden β -Energie

q_x = Emissionswahrscheinlichkeit

$H(E)$ = Häufigkeit der β -Partikel mit der Energie E (MeV)

Da pro μCi $3,7 \cdot 10^4$ Atomkerne zerfallen, ist die pro Sekunde, pro Gramm und pro μCi freiwerdende Energie

$$(5) \quad E = 3,7 \cdot 10^4 \bar{E}_\beta \cdot C \left[\frac{\text{MeV}}{\text{g} \cdot \text{sec} \cdot \mu\text{Ci}} \right]$$

Nach Gleichung (3) und (5) ist dann die gesamte absorbierte Energie

$$(6) \quad E = 3,7 \cdot 10^4 \bar{E}_\beta \frac{A_o \cdot p}{G} \int_0^\infty e^{-\lambda_{\text{eff}} \cdot t} dt$$

$$= 5,3 \cdot 10^4 \bar{E}_\beta \frac{A_o \cdot p}{G} T_{\text{eff}} \quad [\text{MeV}]$$

oder, wenn T_{eff} in Stunden angegeben wird

$$(7) \quad E = 1,915 \cdot 10^8 \bar{E}_\beta \frac{A_o \cdot p}{G} T_{\text{eff}} \quad [\text{MeV}]$$

Wird pro Gramm eine Strahlungsenergie von 100 erg absorbiert, so wurde definitionsgemäß eine Strahlendosis von 1 Rad aufgenommen (Rad = Radiation absorbed dose = absorbierte Strahlendosis). Das absorbierende Medium muß dabei immer angegeben werden (z.B. 1 Rad (Gewebe)). Als internationale Bestrahlungsdosis gilt das Röntgen (R). Im Gegensatz zum Rad ist hier die Luft ein fester

Bezugspunkt und die Absorption beträgt 87,6 erg. Umgerechnet auf Gewebswasser wären dies ungefähr 98 erg und im Skelettsystem 103 erg, so daß die Verhältnisse auf den lebenden Organismus bezogen auch für Röntgen 100 erg Absorption entsprechen. Diese Definition bietet den Vorteil des festen Bezugspunkt(Luft) und ist auch im Sprachgebrauch geläufiger. Daher soll diese Bezeichnung verwendet werden. Da $1 \text{ MeV} = 1,602 \cdot 10^{-6} \text{ erg}$ ist, erhält man eine Strahlendosis von 1 R, wenn eine Strahlenenergie von

$$(8) \quad a = \frac{100 \left[\frac{\text{erg}}{\text{R}} \right]}{1,602 \cdot 10^{-6} \left[\frac{\text{erg}}{\text{MeV}} \right]} = 6,25 \cdot 10^7 \left[\frac{\text{MeV}}{\text{R}} \right]$$

absorbiert wird.

Die Gesamtstrahlendosis D_o ist dann

$$(9) \quad D_o = \frac{E}{a} = 3,07 \cdot \bar{E}_B \cdot \frac{A_o \cdot p}{G} T_{\text{eff}} \left[\text{R} \right]$$

Hierbei ist T_{eff} in Stunden angegeben. Wird T_{eff} in Tagen angegeben, so gilt

$$(10) \quad D_o = 73,68 \cdot \bar{E}_B \cdot \frac{A_o \cdot p}{G} T_{\text{eff}} \left[\text{R} \right]$$

Die allgemein im Intervall $(0 \dots \tau)$ erhaltene Dosis beträgt

$$(11) \quad D = D_o (1 - e^{-\lambda_{\text{eff}} \tau}) \left[\text{R} \right]$$

oder

$$D = 73,68 \bar{E}_B \cdot \frac{A_o \cdot p}{G} T_{\text{eff}} (1 - e^{-\ln 2 \left(\frac{\tau}{T_{\text{eff}}} \right)}) \left[\text{R} \right]$$

Am Beispiel der Gesamtkörperwasserbestimmung mit Tritiumoxyd soll die Abschätzung einer Strahlendosis durchgerechnet werden. Für H-3 gilt nach LANGER und MOFFAT (1952) $\bar{E}_\beta = 5,7 \text{ KeV} = 0,0057 \text{ MeV}$ ungefähr $1/3 E_{\text{max}}$. Für G soll 70 kg bei annähernd gleichmäßiger Strahlenbelastung angenommen werden. Für A_0 , als applizierte Radioaktivität, ist 500 μCi zu setzen und für T_{eff} 10 Tage, nach REINIG und ALBENESIUS (1963) aus 75 Fällen gefunden. Auch PINSON und LANGHAM (1957) geben eine biologische Halbwertszeit von 10 Tagen bei einer täglichen Wasserzufuhr von 2,7 Litern an. Eigene Untersuchungen ergaben eine ähnliche biologische Halbwertszeit von 10,2 Tagen bei einer Aufnahme von 2,5 Litern pro die. Es ist natürlich leicht einzusehen, daß außer der Wasseraufnahme auch jahreszeitliche Schwankungen (z.B. der Temperatur- und Luftfeuchtigkeitswechsel) sowie die Anwendung von Arzneimitteln (z.B. Diuretika) einen starken Einfluß auf die effektive Halbwertszeit nehmen können.

Nach Gl. (10) ergibt sich jetzt eine Dosis von

$$D_0 = 74 \cdot 0,0057 \cdot \frac{500 \cdot 1}{70.000} \cdot 10 \quad [\text{mR}]$$

$$D_0 = 30,13 \quad [\text{mR}]$$

Diese Dosis entspricht ungefähr einer Strahlenbelastung, welche 830-fach geringer als die Gefährdungsdosis ist, bei der Strahlenschäden mit klinischen Mitteln nicht feststellbar sind.

II. Diskussion der Änderungen der Körperwasserräume bei gesunden Personen vor dem Durstversuch und unter Durst:

Das Gesamtkörperwasser (Antipyrinraum) liegt mit 62,02 % des Körpergewichtes über den angegebenen Werten anderer Untersucher, z.B. SOBERMAN, BRODIE, LEVY, AXELROD, HOLLÄNDER, STEELE (1949) von 53 % des Körpergewichtes.

Die Erklärung hierfür liegt darin, daß es sich bei der jetzigen Untersuchung um junge Sportler mit einem sehr geringen Fettanteil an der Körpermasse handelt, wodurch zwangsläufig das Körperwasser einen höheren prozentualen Anteil am Körpergewicht ergeben muß. Der ermittelte Extrazellulärraum (Rhodanidraum) mit 25,95 Gewichtsprozent im Mittel, ist mit dem für die Extrazellulärflüssigkeit als repräsentativ angesehenen Chloridraum, wie in der Einleitung dargelegt, von durchschnittlich 27 Gewichtsprozent (LJUNGGREN, IKKOS, LUFT, 1957) gut vergleichbar.

Nach EDELMAN und LEIBMAN (1959) entfallen auf den Intrazellulärraum etwa 56 %, auf den Extrazellulärraum 44 % des Gesamtkörperwassers. Die Werte der hier zur Untersuchung gelangten Versuchspersonen betrugen 58,18 und 41,82 % im Mittel und zeigten gute Übereinstimmung.

Direkte Volumenmessungen des Gesamtkörperwassers, der Extrazellulär- und Intrazellulärflüssigkeit beim Menschen nach Auslösung eines akuten, starken Durstgefühles unter physiologischen Bedingungen liegen bisher nicht vor, sondern nur teilweise Messungen des Plasmavolumens durch T-1824 und des Extrazellulär- raumes mit NaSCN nach Infusion hypertonischer NaCl-Lösungen beim Hund (HOLMES, GREGERSEN, 1950).

Durch die Art der gewählten Versuchsbedingungen wurden Durst-sensationen durch einen auf Exhalation beruhenden Flüssigkeitsverlust, der nicht von einem Elektrolytverlust begleitet war, hervorgerufen. Wie die Ergebnisse zeigen, wird der Körperwasserverlust von 1545 ml, das sind 3,29 % des Gesamtkörperwassers nicht zu gleichen Teilen aus der Extrazellulär- und Intrazellulärflüssigkeit bestritten. Im Zustand des ausgeprägten Durstes hat der Extrazellulärraum im Mittel nur auf 99,08 % seines Ausgangsvolumens abgenommen. Bei der Versuchsperson 3 in Abb.8 hat er mit 99,52 % wieder nahezu den Ausgangswert auf der 100 % Linie erreicht. Der Intrazellulärraum hingegen ist im Durchschnitt auf 94,97 % seines Ausgangswertes abgesunken und hat damit eine um 4,12 % höhere Einbuße als der Extrazellulärraum erfahren.

Folgende Überlegungen, die zum Teil durch andersartige Untersuchungen gestützt sind, mögen das erhöhte Bedürfnis zur Flüssigkeitszufuhr nach Intervalltraining mit großem Körperwasserverlust erläutern und die oben angeführten Ergebnisse verdeutlichen.

In der allerersten Phase wird der auftretende Körperwasserverlust aus dem Volumen des Extrazellulär-raumes bestritten, wodurch wegen des mangelnden gleichzeitigen Elektrolytverlustes ein hyperosmolarer Zustand der Extrazellulärflüssigkeit gegenüber der Intrazellulärflüssigkeit entsteht. Zur Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichtes strömt nun Wasser aus dem Zellulär-raum in den Extrazellulär-raum ab, wobei sich die Körperwasserräume in vivo im wesentlichen wie Kammern perfekter Osmometer verhalten (LANDS, CUTTING, LARSON, 1940 und LYONS, JACOBSEN, AVERY, 1944). Die hierbei auftretende zelluläre Dehydrata-

tion bewirkt von einem bestimmten Wert an die Auslösung eines starken Durstgefühls. Dieser Wert, auch Durstschwelle genannt, war bei 4,12 % sicher erreicht.

Die zelluläre Dehydratation nach vorhergehendem hyperosmolaren Zustand der Extrazellulärflüssigkeit läßt sich auch künstlich durch Infusion hypertoner, hauptsächlich extrazellulär gelegener Salze (NaCl) herbeiführen (GILMAN, 1937; WOLF, 1950 und HOLMES, GREGERSEN, 1950b). Durch Untersuchungen der Veränderungen des spezifischen Gewichtes und des osmotischen Druckes mit Rückschlüssen auf Volumenänderungen der Körperwasserräume von GILMAN (1937) und WOLF (1950), konnte letzterer die Durstschwelle bei einer zellulären Dehydratation von $2,15 \% \pm 0,64$ für den Hund und $1,23 \% \pm 0,48$ für den Menschen bestimmen, wobei starke Wasseraufnahme bzw. Durstgefühl berichtet wurde.

Bei der zwar extremen Belastung der hier untersuchten Versuchspersonen, die jedoch physiologischen Bedingungen entsprach, fand sich bei direkter Volumenmessung ein ausgeprägtes Durstgefühl erst bei einer zellulären Dehydratation von 4,12 %. Dieser Wert liegt über dem von WOLF (1950) als Durstschwelle angegebenen Prozentsatz. Um eindeutige Befunde erheben zu können, wurden die Belastungen erst nach Meldung starker Durstsensationen, und nicht beim Auftreten allererster Empfindungen, welche somit die Durstschwelle bedeutet hätten, abgebrochen.

Die von VERNEY (1947) beschriebenen hypothalamischen Osmorezeptoren bewirken bei einer zellulären Dehydratation von 1-2 % nicht nur eine Ausschüttung von Adiuretin aus dem Hypophysenhin-

terlappen, sondern entwickeln auch einen Drang zur Wasseraufnahme, wie nach intrahypothalamischer Injektion hypertoner NaCl-Lösungen beobachtet wurde (ANDERSSON, 1952). Die Theorie der zellulären Dehydratation als ein auslösendes Moment des Durstgefühls steht mit der Interpretation des Wirkungsmechanismus dieser Osmorezeptoren somit ebenfalls in Einklang. Weitere Hinweise für die Richtigkeit dieser Theorie erbringen folgende Beobachtungen. Die Gabe von Kaliumsalzen, welche bekanntlich hauptsächlich intrazellulär gespeichert werden, verursacht kein Durstgefühl (ARDEN, 1934 und JANSSEN 1936). Infusionen von solchen Substanzen, welche außer in den Extrazellulärraum auch stärker intrazellulär permeieren, z.B. Harnstoff (GILMAN, 1937) oder Glukose (HOLMES, GREGERSEN, 1950a), bewirken nur einen geringen Anreiz, Wasser aufzunehmen, obwohl sie intra- als auch extrazellulär eine Steigerung des osmotischen Druckes hervorrufen. DARROW und YANETT (1935) fanden bei Tieren mit selektivem Verlust extrazellulärer Ionen ohne Beteiligung des Wassers eine teilweise Verschiebung der Extrazellulärflüssigkeit in den Zellulärraum, also einer zellulären Hydratation, zur Erhaltung des osmotischen Gleichgewichtes, als deren Folge die Zeichen einer Anhydraemie beobachtet wurden. GILMAN (1934) beobachtete in solchen akuten Stadien von Anhydraemie beim Hund, daß diese kein Durstgefühl erfahren und eine Wasseraufnahme meiden trotz Austrocknungsercheinungen der Mundschleimhäute infolge mutmaßlichem Mangel der Speicheldrüsensekretion.

AGA-73

Es liegen somit viele Angaben vor, daß nach künstlicher zellulärer Dehydratation ein Zustand hergestellt wird, der ein starkes Durstgefühl hervorruft, und diese beiden Vorgänge in ursächlichem Zusammenhang stehen. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen konnten das Ablaufen dieser Vorgänge auch bei der Entstehung des Durstes unter natürlichen Bedingungen durch direkte Volumenmessung beim Menschen nachweisen.

III. Diskussion der Änderungen der Körperwasserräume bei Hyper- und Hypothyreosepatienten vor und nach der Therapie:

Die Betrachtung dieser Daten und der daraus errechneten Mittelwerte könnte die Meinung aufkommen lassen, diese Ergebnisse seien statistisch nicht zu sichern. Es muß jedoch hier betont werden, daß nicht die Körperwasserraumgrößen bei Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion mit Normalwerten verglichen wurden, die aus einem Kollektiv gesunder Personen gebildet wurden, sondern der direkte Vergleich der pathologischen Zustände vor der Therapie mit den Werten nach der Therapie, unter normalen Wasserhaushaltverhältnissen beim gleichen Patienten erhalten, als Maßstab gewählt wurde. Es fallen also Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen und ihren spezifischen Flüssigkeitsräumen, im wesentlichen durch verschiedenartigen Fettgewebsanteil am Organismus bedingt, aus der Betrachtung heraus. Statistisch zu vergleichen sind daher nur die Veränderungen der Körperwasserräume. Die prozentualen Änderungen des Gesamtkörperwasser, der Extra- und Intrazellulärflüssigkeit,

welche bei diesem Untersuchungsgut 60 Werte ergab, wiesen bei 56 Werten die gleichgerichteten, im Mittelwert zum Ausdruck kommenden Veränderungen auf. Bei 3 Werten zeigten sich minimale Unterschiede gegenüber dem Mittelwert. Nur ein Wert ergab stärkere dem Mittelwert entgegengerichtete Veränderungen.

Die in der Fragestellung geäußerten Bedenken über die Aussagegültigkeit nach Vergleich der Wasserhaushaltverhältnisse bei pathologischen Zuständen mit Normalwerten aus einem Normkollektiv anderer Personen gebildet, möge folgendes Beispiel belegen.

Der Vergleich des mittleren Gesamtkörperwasserwertes von 52,71 % (Tab. 7) bei den Myxödempatientinnen zu dem der 12 gesunden Personen von 51,71 % (Tab. 5) des Körpergewichtes hätte bedeutet, daß der prozentuale Gesamtkörperwasseranteil des Körpergewichtes in hypothyreoter Stoffwechsellaage nur um 1,9 % erhöht war. Tatsächlich betrug das Gesamtkörperwasser der Patientinnen 44,77 % (Tab. 7) des Körpergewichtes nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage durch 4 monatige Substitutionstherapie von L-3, 3', 5-Trijodthyronin-hydrochlorid und war somit um 17,7 % im Vergleich des Zustandes der Schilddrüsenunterfunktion erhöht. Das niedrige GKW von 44,77 % während der Substitutionstherapie ist die Folge des noch beträchtlichen Übergewichtes (100,5 kg bei 166 cm Größe) der Patientinnen. Die Werte der 12 euthyreoten Personen dienten daher nur als Vergleichsmaßstab zu den Normalwerten anderer Untersucher unter Vorbehalt der in der Fragestellung ausgeführten Überlegungen.

Das Gesamtkörperwasser war bei ihnen mit 51,71 % des Körpergewichtes im Mittel mit den von PRENTICE, SIRI, BERLIN, HYDE, PARSONS, JOINER, LAWRENCE (1952) gefundenen Mittelwert von 52,1 % des Körpergewichtes bei 15 gesunden Männern sehr gut vergleichbar. Höhere Werte des Körperwassers von 61,8 % nach SCHLOERB, FRIIS-HANSEN, EDELMAN, SOLOMON, MOORE (1950) und 60,7 % des Körpergewichtes nach COOPER, RADIN, BORDEN, BROWN, ROECKER (1958) wurden ebenfalls nur für Männer ermittelt, während bei 11 gesunden Frauen erstere Untersuchungsgruppe einen Mittelwert von 51,9% des Körpergewichtes fand. Dieser Wert ist fast identisch mit dem in diesem Untersuchungsgut gefundenen von 51,71 %, in welchem die Hälfte der Probanden Frauen waren.

Der Extra- und Intrazellulärraum war, bezogen auf das Körpergewicht mit 23,04 und 28,67 %, etwas geringer als die durch EDELMAN und LEIBMAN (1959) angegebenen Werte mit 27,0 und 33,0 %. Diesen lag allerdings auch ein höherer Gesamtkörperwasseranteil von 60,0 % des Körpergewichtes zu Grunde, dessen Größe durch die Auswahl von jungen Männern mit wenig Fettgewebe bedingt war. Während die von diesen Autoren angegebenen Gesamtkörperwasseranteile von 45,0 und 55,0 % für Extra- und Intrazellulärflüssigkeit mit den in dieser Untersuchungsreihe erhaltenen Mittelwerten von 44,69 und 55,31 % sehr gut übereinstimmten.

Von den in Tabelle 9 und Tabelle 10 errechneten prozentualen Veränderungen der Flüssigkeitsräume des Organismus bei Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion wurden die jeweiligen Änderungen des Mittelwertes in Abb. 9 und 10 graphisch dargestellt. Auf der 0-Linie lagen die Mittelwerte der Körperwasserräume bei

T a b e l l e 9

Versuchs- person	$\Delta G K W$ % K.G.	$\Delta E C F$ % K.G.	$\Delta E C F$ % G.K.W.	$\Delta I C F$ % K.G.	$\Delta I C F$ % G.K.W.
S. K.	+ 10,81	+ 6,36	+ 0,56	+ 14,95	- 0,48
K. P.	+ 2,94	+ 3,52	+ 3,22	- 2,89	- 3,18
Z. J.	- 0,27	+ 5,74	+ 6,04	- 6,29	- 6,04
W. S.	+ 2,28	+ 5,29	+ 2,94	- 0,91	- 3,11
K. J.	+ 1,93	+ 35,45	+ 35,21	- 16,03	- 16,19
K. E.	+ 2,88	+ 4,69	+ 3,94	+ 1,42	- 3,18
F. S.	+ 6,62	+ 24,39	+ 16,60	- 5,41	- 11,23
S. M.	+ 4,16	+ 13,00	+ 8,53	- 2,75	- 6,66
K. M.	+ 4,17	+ 7,44	+ 3,11	+ 1,46	- 2,58
Mittel- wert	+ 3,95	+ 11,76	+ 8,91	- 1,83	- 5,85

Prozentuale Änderungen des Gesamtkörperwassers ($\Delta G.K.W.$), der Extrazellulärflüssigkeit (ΔECF) und Intrazellulärflüssigkeit (ΔICF) bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion gegenüber ihren gleichen Körperwasserräumen während euthyreoter Stoffwechsellaage.

T a b e l l e 10

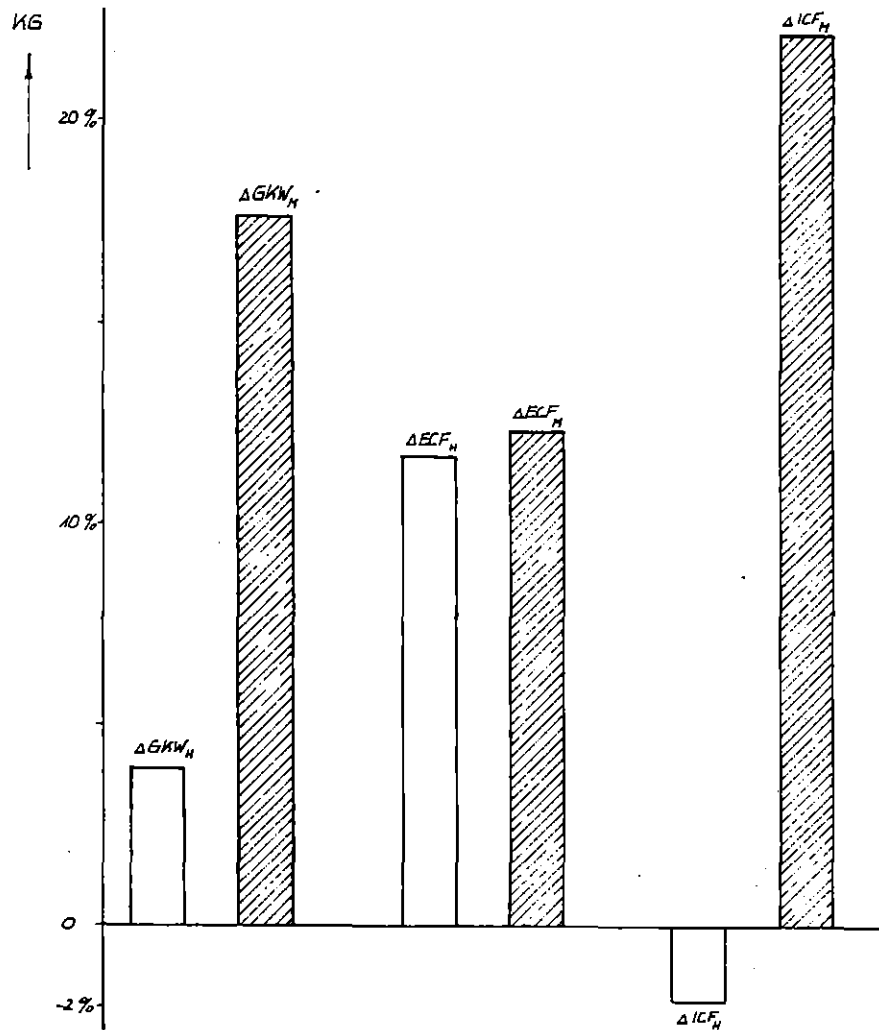
Versuchs- person	Δ G K W % K.G.	Δ E C F % K.G.	Δ E C F % G.K.W.	Δ I C F % K.G.	Δ I C F % G.K.W.
K. H.	+ 22,47	+ 11,97	- 8,57	+ 31,49	+ 7,32
C. A.	+ 14,41	+ 12,35	- 1,77	+ 16,18	+ 1,53
E. K.	+ 16,11	+ 12,72	- 2,99	+ 18,98	+ 2,53
Mittel- wert	+ 17,66	+ 12,35	- 4,44	+ 22,22	+ 3,79

Prozentuale Änderungen des Gesamtkörperwassers (Δ G.K.W.), der Extrazellulärflüssigkeit (Δ ECF) und Intrazellulärflüssigkeit (Δ ICF) bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion gegenüber ihren gleichen Körperwasserräumen während euthyreoter Stoffwechsellage.

euthyreoter Stoffwechsellaage. Die Abb. 9 zeigt die Veränderungen bezogen auf das Körpergewicht; in der folgenden Abb. 10 wurden die Änderungen der Gesamtkörperwasseranteile von Extra- und Intrazellulärflüssigkeit dargestellt.

Zur Erklärung der Befunde sind die unter Schilddrüsenhormongaben beobachteten katabolen Wirkungen im Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, die erhöhte Permeabilität der Zellmembran (TAPLEY, 1956) sowie die unter Gabe von d, l-Thyroxin (Roche) mitgeteilte starke Hemmung des aktiven Na-Transportes mit einer Wasserverschiebung von der Intrazellulär- zur Extrazellulärflüssigkeit, an Leberzellen untersucht, wichtig (GÜNTHER, DULCE, SCHÜTTE, 1960).

Wie die Abb. 9 zeigt, ließen sich bei Schilddrüsenüberfunktion keine signifikanten Veränderungen des Gesamtkörperwasseranteils am Körpergewicht nachweisen. Ähnlich geringfügige Erhöhungen des Körperwassers von 50,6 % Körpergewichtsanteil bei 10 Hyperthyreosepatienten gegenüber 50,09 % bei 56 normalen Personen fanden BERT, DESSY, ANFOSSI, ALBERTO, ANSELMINO, MIGHELLI (1964), während SCHOLZ, KESSEL, KOEPPE (1964) eine leichte Reduzierung von 52,5 % des Körpergewichtes bei 7 Hyperthyreosefällen gegenüber 52,8 % bei 16 Schilddrüsenegesunden feststellten. Sehr ausgeprägt war jedoch die Vergrößerung des Gesamtkörperwassers (ΔGKW_M) mit 17,66 % im Mittel bei den Myxödempatientinnen nach Herstellung einer euthyreoten Stoffwechsellaage. Von TOMMASELLI und GRAVINA (1963) wurde bei thyreoidektomierten Ratten ebenfalls eine Vergrößerung des Gesamtkörperwassers gegenüber normalen Ratten gemessen. Die Abb. 9 zeigt, daß Extra- (ΔECF_M) und Intrazellulärflüs-



Legende zu Abb. 9

ΔGKW_H = Gesamtkörperwasser bei Hyperthyreose minus
Gesamtkörperwasser bei Euthyreose

ΔGKW_M = Gesamtkörperwasser bei Myxödem minus
Gesamtkörperwasser bei Euthyreose

ΔECF_H = Extrazellulärflüssigkeit bei Hyperthyreose minus
Extrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

ΔECF_M = Extrazellulärflüssigkeit bei Myxödem minus
Extrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

ΔICF_H = Intrazellulärflüssigkeit bei Hyperthyreose minus
Intrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

ΔICF_M = Intrazellulärflüssigkeit bei Myxödem minus
Intrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

Abb. 9 zeigt die prozentualen Mittelwertänderungen der Körperflüssigkeitsräume bei Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion, bezogen auf das Körpergewicht, gegenüber den Mittelwerten, die nach der Therapie bei normaler Schilddrüsenfunktion gefunden wurden. Letztere liegen auf der 0-Linie.

sigkeit (ΔICF_M) eine Vergrößerung erfahren haben, wenn auch letztere, die als Maß der Zellmasse gelten kann, in stärkerem Umfang betroffen war. Unter Thyroxineinwirkung kam es wie BYROM (1933) zeigte zu einem Proteinabbau. Diese Verminderung des Zelleiweißes dürfte für die Entquellung der Zelle verantwortlich sein. Daß durch den Hormonmangel auch der Fettstoffwechsel betroffen ist, und bei der Hypothyreose der prozentuale Fettanteil des Körpergewichtes gegenüber normalen Personen erhöht ist, zeigten Messungen des K^{40} -Gehaltes bei beiden Gruppen im Ganzkörper-Aktivitätszähler von SCHOLZ, KESSEL, KOEPPE (1964). Dieser Effekt muß jedoch schwächer sein als die Proteinzunahme, da Fettgewebe nur einen sehr geringen Wassergehalt besitzt, wie in der Einleitung dargelegt wurde, und dadurch die ausgesprochene Vermehrung der Intrazellulärflüssigkeit (ΔICF_M) um 22,22 % gegenüber den Verhältnissen nach der Substitutionstherapie unmöglich wäre.

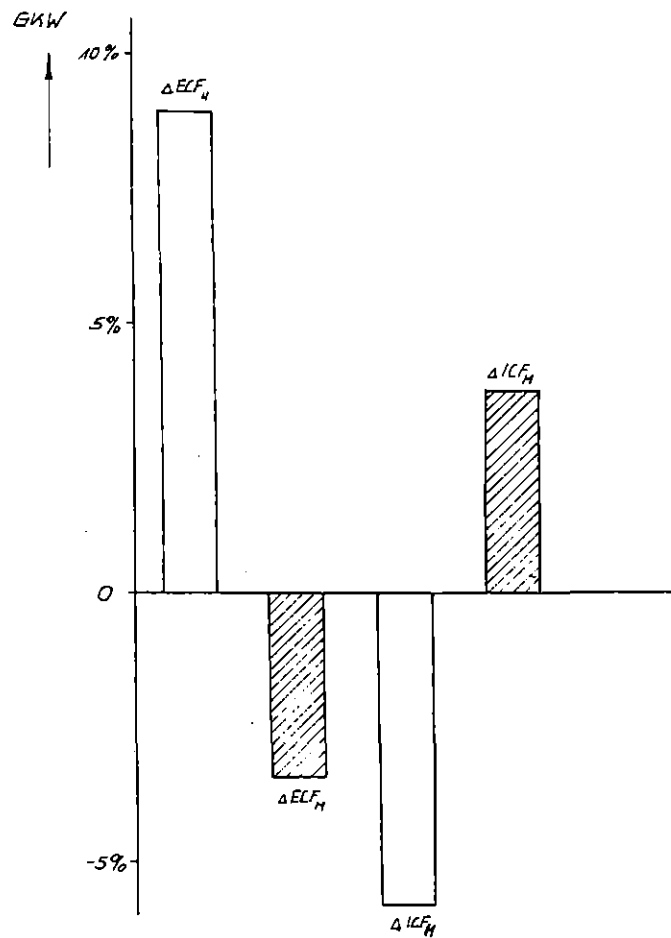
Die gleichzeitige Zunahme der Extrazellulärflüssigkeit (ΔECF_M) von 12,35 % am Körpergewicht könnte sowohl durch eine abnorme Proteineinlagerung in den Extrazellulärraum BYROM (1933) als auch durch Zunahme des vorwiegend extrazellulär gelegenen Natriums gedeutet werden. OLSEN, BANSI, OLSEN, FRETWURST (1961) beobachteten unter Gabe von l-Trijodthyronin eine erhöhte Aldosteronurie und Natriurese. Wenn man bei Fehlen des Hormons den gegenteiligen Effekt postulieren würde, könnte die Zunahme der Extrazellulärflüssigkeit pro kg Körpergewicht ge-

genüber der Euthyreose, bei Unterfunktion durch eine Natrium-
rentention erklärt werden. Eine Vergrößerung des Extrazellu-
lär-raumes (Bromidraum) von 23,7 % K.G. bei 9 Myxödempatienten
zu 21,6 % bei 16 normalen Personen, unter Bestimmung des Fett-
gewebeanteils aller Probanden, wurde auch von SCHOLZ, KESSEL,
KOEPPPE (1964) festgestellt.

Die in Abb. 9 sichtbare anteilmäßige Verringerung der In-
trazellulärflüssigkeit (ΔICF_H) am Körpergewicht von 1,83 % im
Mittel bei Hyperthyreose ist durch Reduzierung der Zellmasse be-
dingt (PETERSEN, 1958).

Das Verhalten der beiden wesentlichen Flüssigkeitsräume des
Organismus, bezogen auf das Gesamtkörperwasser bei Schilddrüsen-
überfunktion und -unterfunktion, zeigt die Abb. 10. Die 0-Linie
stellt wieder die Verhältnisse bei Normalfunktion dar. Beim hy-
perthyreoten Patienten wurde eine Zunahme der Extrazellulärflüs-
sigkeit um 8,91 % am Gesamtkörperwasseranteil gegenüber den Be-
ziehungen bei euthyreoter Stoffwechsellaage deutlich. Folgende Er-
klärungsmöglichkeiten bieten sich an:

1. Die oben genannte Verringerung der Zellmasse bewirkt eine re-
lative Zunahme der Extrazellulärflüssigkeit (ΔECF_H) am Ge-
samtkörperwasser.
2. Mit der Substanzeinbuße der Zellmasse ist gleichzeitig ein
Verlust des hauptsächlich intrazellulär gelagerten Kaliums
verbunden, welches auf Grund seiner vergrößerten Zellperme-
abilität unter der Thyroxinwirkung (TAPLEY, 1956) verstärkt



Legende zu Abb. 10

ΔECF_H = Extrazellulärflüssigkeit bei Hyperthyreose minus
Extrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

ΔECF_M = Extrazellulärflüssigkeit bei Myxödem minus
Extrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

ΔICF_H = Intrazellulärflüssigkeit bei Hyperthyreose minus
Intrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

ΔICF_M = Intrazellulärflüssigkeit bei Myxödem minus
Intrazellulärflüssigkeit bei Euthyreose

Abb. 10 Die prozentualen Mittelwertänderungen von Extra- und Intrazellulärflüssigkeit bei Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion, gegenüber der Normalfunktion (0-Linie) bezogen auf den Gesamtkörperwasseranteil.

ins Interstitium diffundiert (SCHOLZ, KESSEL, KOEPPE, 1964) und durch die von GÜNTHER, DULCE, SCHÜTTE (1960) mitgeteilte Hemmung des aktiven Na-Transportes durch Na-Einstrom in die Zelle nicht kompensiert werden kann.

Als Endzustand würde dann eine Gesamtkörperwasserverteilung mit Vergrößerung des extrazellulären (ΔECF_H) und Verkleinerung des intrazellulären (ΔICF_H) Flüssigkeitsanteils resultieren, wie sie bei 9 Hyperthyreosepatienten gefunden und in Abb. 10 dargestellt ist. Eine derartige Verteilung kann auch aus den Untersuchungsergebnissen von MENOZZI, MARCENARO, LOTTI (1961) bei 12 und von BERT, DESSY, ANFOSSI, ALBERTO, ANSELMINO, MIGHELLI (1964) bei 10 Hyperthyreosepatienten errechnet werden. In beiden Veröffentlichungen wurden als Vergleichsmaßstab Normalwerte von gesunden Personen gebildet.

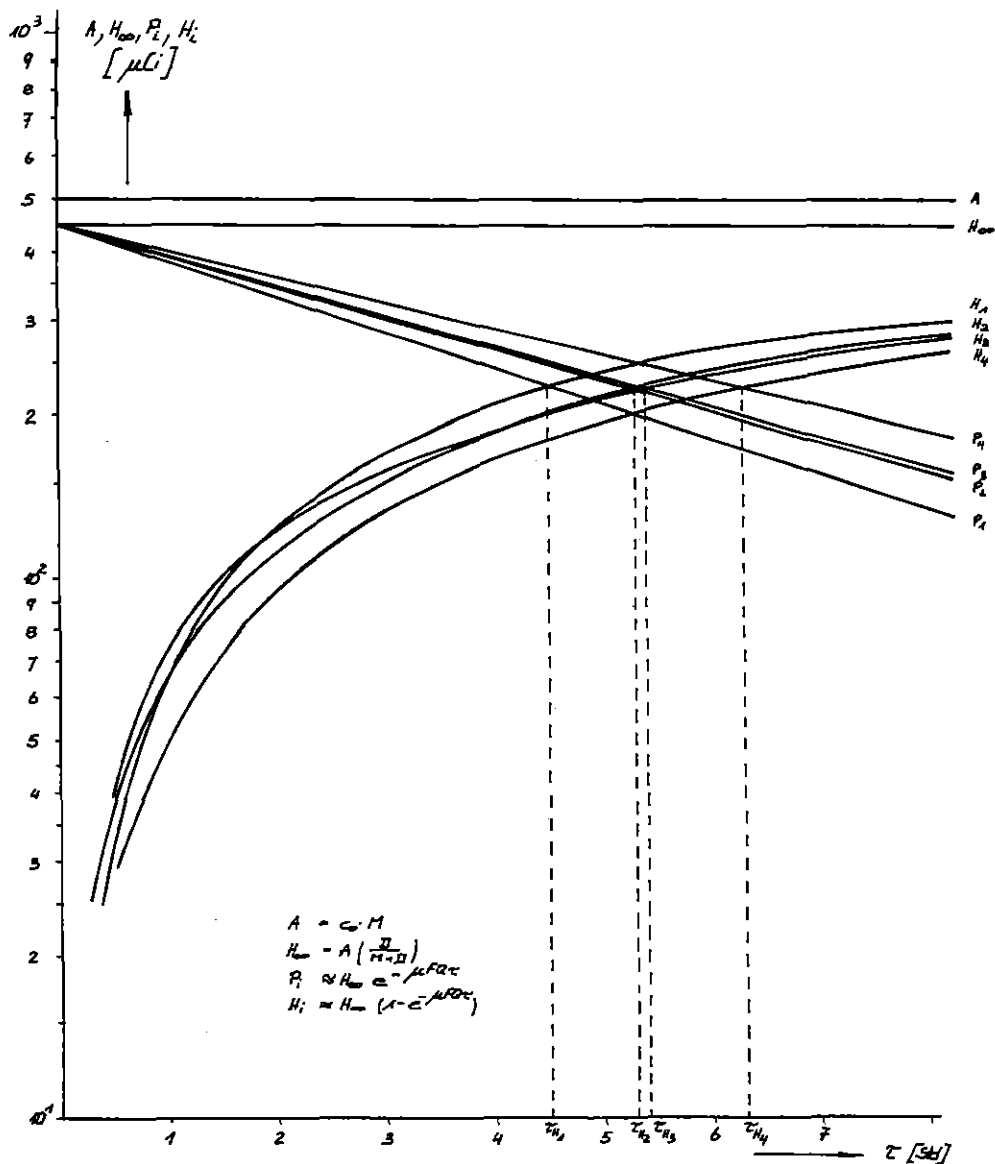
Bei der Unterfunktion würde die Umkehr der oben genannten Vorgänge eine Zunahme des intrazellulären (ΔICF_M) und Abnahme des extrazellulären (ΔECF_M) Gesamtkörperwasseranteils bedeuten. Wie die Abb. 10 zeigt, fanden sich bei der Hypothyreose tatsächlich eine Vermehrung der Intrazellulärflüssigkeit (ΔICF_M) um 3,79 % und Verminderung der Extrazellulärflüssigkeit (ΔECF_M) von 4,44 %. Bezogen auf das Körpergewicht erfahren jedoch beide Räume eine Zunahme gegenüber der Euthyreose wie oben dargelegt wurde. SCHOLZ, KESSEL, KOEPPE, (1964) fanden ebenfalls eine Zunahme des intrazellulären Gesamtkörperwasseranteils bei einem Verhältnis von 61,0 % (ICF) zu 39,0 % (ECF) bei der Unterfunktion und 58,7 % (ICF) zu 41,3 % (ECF) bei Normalfunktion. Auch in diesem Fall wurden Normkollektivwerte zum Vergleich herangezogen.

IV. Diskussion der THO - Ausscheidung des Organismus unter der extra- korporalen Hämodialyse:

Bei Unfällen an Deuteriumoxyd moderierten Reaktoren mit Inkorporation großer Tritiummengen stellt die Eliminierung des Tritiums aus dem Organismus mit Hilfe der extrakorporalen Hämodialyse (sogenannte künstliche Niere) nach diesen Untersuchungen das Mittel der Wahl dar.

Der Mittelwert von 58,79 % des Körpergewichtes für das Gesamtkörperwasser der untersuchten Personen ist unter Berücksichtigung der in der Fragestellung ausgeführten Überlegungen mit anderen Werten von 61,8 % nach SCHLOERB, FRIIS-HANSEN, EDELMAN, SOLOMON, MOORE (1950) und 60,7 % des Körpergewichtes COOPER, RADIN, BORDEN, BROWN, ROECKER (1958), ebenfalls unter Verwendung von THO für gesunde Männer gefunden, gut vergleichbar.

In der Abb. 11 erfolgte eine graphische Darstellung der inkorporierten Radioaktivität A , der in die Dialysierflüssigkeit maximal diffundierbaren Aktivität H_{∞} nach Einstellung des vollständigen Konzentrationsausgleichs zwischen Körperwasser und Waschflüssigkeit, der zunehmenden Aktivitätskonzentration H_i in der Dialysierflüssigkeit und der abnehmenden Radioaktivität P_i im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit τ . Unberücksichtigt blieb hierbei, daß ungefähr 1 % des verabreichten Tritiums als "Gewebetritium" nicht mit dem Körperwasser im Gleichgewicht steht (THOMPSON, 1952). Bezüglich des Austausches durch die Dialysiermembranen ist das überschwere Wasser mit dem stabilen Wasser gleichzusetzen.



Legende zu Abb. 11

- A = Inkorporierte Radioaktivität
- C_0 = Radioaktivität pro ml
- M = Gesamtkörperwasser
- H_{∞} = Radioaktivität in der Dialysierflüssigkeit nach vollständigem Konzentrationsausgleich
- Q = Summe der reziproken Werte der Körperflüssigkeit und der Dialysierflüssigkeit
- P_i = Abnahme der Radioaktivität im Körperwasser in Abhängigkeit von der Zeit
- e = Basis des natürlichen Logarithmus
- μ = Proportionalitätskonstante
- F = Verhältnis der Schlauchoberfläche und des Schlauchvolumens in der Dialysierflüssigkeit
- τ = Zeit
- H_i = Aktivitätsanstieg in der Dialysierflüssigkeit in Abhängigkeit von der Zeit
- τ_H = Halbwertszeit = Zeit für den halben Konzentrationsausgleich

Abb. 11 Anstieg der Radioaktivität in der Dialysierflüssigkeit (H_i) und Abnahme der Radioaktivität im Körperwasser (P_i).
 H_i und P_i können nur näherungsweise angegeben werden, da sich hier mehrere Exponentialfunktionen überlagern.

Aus dem Schnittpunkt von P_1 und H_1 (Abb.11) läßt sich die Halbwertszeit τ_{H_1} , die für den halben Konzentrationsausgleich notwendig ist, für das inkorporierte Tritium ermitteln. Differenzen der Halbwertszeit, es fanden sich Werte zwischen 4,5 und 6,3 Stunden, sind sowohl durch die verschiedenartige Größe des Gesamtkörperwassers, als auch durch unterschiedliche Blutminutenvolumina, welche durch die Dialysiermembranen fließen, bedingt. Aus therapeutischen Gründen konnte das Durchflußvolumen bei allen Patienten nicht gleich groß gehalten werden. Um eine optimale Behandlung erzielen zu können, wurde jeweils die maximale Blutmenge, welche von der punktierten Arterie ausgeworfen wurde, dialysiert.

Die Gleichung der Halbwertszeit

$$\tau_H = \frac{\ln 2}{uF} \cdot \left(\frac{MD}{M+D} \right)$$

zeigt, daß bei unterschiedlichem Gesamtkörperwasser M verschiedene Halbwertszeiten resultieren müssen. Die Fälle K.M. und G.G. hätten bei konstantem Durchflußvolumen unter gleichen apparativen Bedingungen ein Verhältnis ihrer Halbwertszeiten auf Grund des jeweiligen Körperwassers von

$$\frac{\tau_{H_1}}{\tau_{H_2}} = \left(\frac{D + M_2}{D + M_1} \right) \cdot \frac{M_1}{M_2} \approx 0,87$$

haben müssen.

Das Verhältnis der gemessenen Halbwertszeiten ergibt $\approx 0,85$. In diesen Fällen müssen die Blutminutenvolumina, welche dialysiert wurden, annähernd gleich gewesen sein.

Den Einfluß unterschiedlicher Durchflußvolumina zeigt der Vergleich der beiden Fälle S.E. und L.H. mit ungefähr gleichgroßem Gesamtkörperwasser. Das Verhältnis der gemessenen Halbwertszeiten beträgt $\approx 0,86$ und müßte bei konstantem Durchflußvolumen $\approx 0,98$ ergeben.

Gegenüber eigenen früheren Untersuchungen bei einem dreimaligen Wechsel der Dialysierflüssigkeit von 100 Litern nach 2 Stunden in einem Hämodialysator mit einer Halbwertszeit von 4,5 Stunden für inkorporiertes Tritium ist die Halbwertszeit dieser Untersuchungsreihe von 5,4 Stunden im Mittel bei Verwendung eines Plattendialysators nur unwesentlich schlechter. Dies wird besonders deutlich, wenn man bedenkt, daß bei einem Strahlenunfall eines Arbeiters mit der Inkorporation von 153mCi Tritium, dieser nach hoher Dosierung von Diuretika und großen Wassergaben von seiner normalen effektiven Halbwertszeit für Tritium von 14 Tagen nur auf 8,5 Tagen gesenkt werden konnte (REINIG, ALBENESIUS, 1963).

E. Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Es wurde das Gesamtkörperwasser mit überschwerem Wasser beziehungsweise Antipyrin bestimmt.
Die THO-Verdünnungsmethode wurde für diese Untersuchungen abgeändert.
2. Als Maß für den Extrazellulärraum wurde der Rhodanidraum benutzt. Dazu wurde Rhodanid gereinigt und zur intravenösen Injektion konfektioniert und sterilisiert.
Die Analyse des Rhodanidraumes erfolgte ebenfalls in einer eigenen Modifikation.
3. An vier Freiwilligen wurde das Gesamtkörperwasser und die Extrazellulärflüssigkeit vor und nach einer extremen sportlichen Belastung, die einen Wasserverlust von 1545 ml im Mittel innerhalb von 50 Minuten nach sich zog, gemessen. Durch den Versuch nahm das Gesamtkörperwasser um 3,29 %, der Extrazellulärraum um 0,92 % und der Intrazellulärraum um 5,03 % ab.
4. Bei der Bestimmung des Gesamtkörperwassers, der Extrazellulärflüssigkeit und der Intrazellulärflüssigkeit an 12 euthyreoten Patienten wurden Werte von 51,71 %, 23,04 % und 28,67 % des Körpergewichtes im Mittel gefunden. Diese Messungen zeigten eine sehr gute Übereinstimmung zu in der Literatur angegebenen Normalfällen.

5. Bei 9 Patienten mit Radiojodtest gesicherter Hyperthyreose wurde das Gesamtkörperwasser und der Extrazellulärraum bestimmt. Nach Durchführung einer Radiojodtherapie, die nach 4 Monaten eine euthyreote Stoffwechsellaage bewirkte, wurden die Räume bei den gleichen Patienten erneut bestimmt.

Gegenüber der Euthyreose war im Zustand der Hyperthyreose, bezogen auf das Körpergewicht, das Gesamtkörperwasser im Mittel um 3,95 %, die Extrazellulärflüssigkeit um 11,76 % erhöht und die Intrazellulärflüssigkeit um 1,83% erniedrigt. Gleichzeitig war der Anteil am Gesamtkörperwasser für den Extrazellulärraum um 8,91 % erhöht und für den Intrazellulärraum um 5,85 % verringert.

6. Ähnliche Messungen wurden an 3 durch Radiojodtest gesicherten Myxödempatientinnen durchgeführt. Nach Erreichen der Euthyreose unter einer 4 monatigen Substitutionstherapie mit L-3, 3', 5-Trijodthyronin-hydrochlorid zeigte die erneute Bestimmung der Körperwasserräume, daß während der Hypothyreose, bezogen auf das Körpergewicht, der Mittelwert des Gesamtkörperwassers um 17,66 %, des Extrazellulärraumes um 12,35 % und des Intrazellulärraumes um 22,22 % erhöht war.

Im Zustand der Unterfunktion war der Anteil der Extrazellulärflüssigkeit am Gesamtkörperwasser um 4,44 % erniedrigt und der Anteil der Intrazellulärflüssigkeit um 3,79 % erhöht.

7. Die zur Dekorporation von Tritium vorgenommenen Untersuchungen an 4 Personen zeigten, daß eine extrakorporale Hämodialyse die biologische Halbwertszeit von normalerweise 10 Tagen auf 5,4 S t u n d e n im Mittel verkürzen kann.

F. L I T E R A T U R

- AEBI, H.: Deut. Med. J. 7, 429 (1956)
- ALVAREZ, L.W.,
R. CORNOG: Phys. Rev. 56, 379 (1939)
- AMBARD, L.: Phys. norm. et path. des reins
Vol.I. Masson éd., Paris, 1920
- ANDERSSON, B.: Experienta 8, 157 (1952)
- ANDERSSON, B.,
S. LARSSON: Pharmacol. Rev. 13, 1 (1961)
- ARDEN, F.: Australian J. Exper. Biol. & M.
Sc. 12, 121 (1934)
- BARBIER, P.: Path. Biol.(Par.) 7, 2123 (1959)
- BAUM, G.L.,
M.M. DICK,
A. BLUM: Am. Heart. J. 58, 53 (1959)
- BEHNKE, A.R.: Bull. N. Y. Acad. Med. 18, 561
(1942)
- BEHNKE, A.R.,
B.G. FEEN,
W.C. WELHAM: J.A.M.A. 118, 495 (1942)
- BEHNKE, A.R.,
E.F. OSSERMANN,
W.C. WELHAM: Arch. internal. Med. Chicago 91,
585 (1953)
- BERGER, E.Y.,
B.B. BRODIE,
J. AXELROD,
M.F. DUNNING,
Y. POROSOWSKA,
J.M. STEELE: Fed. Proc. 9, 2 (1950)
- BERSON, S.A.,
R.S. YALOW: Science 121, 34 (1955)
- BERT, G.,
P. DESSY,
F. ANFOSSI,
S. ALBERTO,
A. ANSELMINO,
B. MIGHELLI: Folia Endocr. 17, 441 (1964)

- BISCHOFF, E.: Z. f. rat. Med. 20, 75 (1863)
- BLACKMORE, D.J.,
W.J. ELDER,
C.H. BOWDEN: J. Clin. Path. 16, 235 (1963)
- BLAND, J.H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959)
- BOLING, E.A.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 110, 246 (1963)
- BRODIE, B.B.: Meth. Med. Res. The Year Book
publ. Chicago 4, 31 (1951)
- BRODIE, B.B.,
E. BRAND,
S. LESHIN: J. Biol. Chem., Baltimore 130,
555 (1939)
- BRODIE, B.B.,
J. AXELROD,
R. SOBERMAN,
B.B. LEVY: J. Biol. Chem. 179, 25 (1949)
- BRODIE, B.B.,
E.Y. BERGER,
J. AXELROD,
M.F. DUNNING,
Y. POROSOWSKA,
J.M. STEELE: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77,
794 (1951)
- BROGLIO, G.,
L. BUGARO,
I. MASTROGIACOMO: Friuli Med. 16, 437 (1961)
- BURGEMEISTER, G.: Zschr. ges. inn. Med. 13, 833
(1958)
- BURMEISTER, W.: Mschr. Kinderh. 105, 134 (1957)
- BURMEISTER, W.: Ann. Paediat. (Basel) 198, 185
(1962)
- BUTLER, F.E.: Analyt. Chem. 3, 410 (1961)
- CAMERER, W.: Zschr. f. Biol. 43, 1 (1902)
- CHAUFFARD, A.,
P. BRODIN,
A. GRIGAUT: C. R. Soc. Biol. 86, 355 (1922)

- CHEEK, D.B.: J. Appl. Physiol. 5, 639 (1953)
- CHEEK, D.B.,
C.D. WEST,
C. CARTER-GOLDEN: J. Clin. Invest. 36, 340 (1957)
- CHESLEY, L.C.: J. Clin. Invest. 23, 856 (1944)
- CHESLEY, L.C.,
W.H. SOMERS,
H.R. GORENBERG,
J.A. MCGEARY: Am. J. Obst. Gyn. 42, 751 (1941)
- CHESLEY, L.C.,
A. LENOBEL: J. Clin. Invest. 36, 327 (1957)
- CHRIST, W.: in "Geschichte der Heilkunde bei
den Griechen" aus Handbuch der
Geschichte der Medizin.
Herausgegeben von Max Neuburger
und Julius Pagel. Verlag von Gus-
tav Fischer, Jena 1902
- COHEN, R.D.: Clin. Sci. 25, 293 (1963)
- COOPER, J.A.,
N.S. RADIN,
C. BORDEN,
B.A. BROWN,
B.N. ROECKER: J. Laborat. Clin. Med. 52, 129
(1958)
- COX, J.R.,
B. SINGER,
D. VEREL: Clin. Sci. 18, 569 (1959)
- CRANDALL, L.A.,
M.X. ANDERSON: Am. J. Digest. Dis. and Nutrition
1, 126 (1934)
- DANOWSKI, T.S.: J. Biol. Chem. 152, 207 (1944)
- DARROW, D.C.,
H. YANNET: J. Clin. Invest. 14, 266 (1935)
- DAVIES, R.E.,
H.L. KORNBERG,
G.M. WILSON: Biochem. biophysica acta, N. Y.
2, 703 (1952)
- DEMIROGLU, C.,
F. RITZL,
H.R. SCHOLZ: im Druck

- DIELS, H.:
in "Geschichte der Heilkunde bei den Griechen" aus Handbuch der Geschichte der Medizin.
Herausgegeben von Max Neuburger und Julius Pagel. Verlag von Gustav Fischer, Jena 1902
- DIEPGEN, P.,
H. GOERKE:
Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der Medizin.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
- DILL, D.B.:
in Life, Heat, and Altitude Cambridge: Harvard 1938
- DUVAL, M.:
C. R. Soc. Biol. 88, 1137 (1923)
- EDELMAN, I.S.,
H.B. HALEY,
P.R. SCHLOERB,
D.B. SHELDON,
B.J. FRIIS-HANSEN,
G. STOLL,
F.D. MOORE:
Surg. Gyn. Obstetr. 95, 1 (1952)
- EDELMAN, I.S.,
J. LEIBMAN:
Am. J. Med. 27, 256 (1959)
- EGGLETON, M.G.:
J. Physiol. 115, 482 (1951)
- ELKINTON, J.R.,
M. TAFFEL:
Am. J. Physiol. 138, 126 (1942)
- ELKINTON, J.R.,
A.W. WINKLER,
T.S. DANOWSKI:
Yale J. Biol. Med. 17, 383 (1944)
- EPSTEIN, F.H.,
C.R. KLEEMAN,
M.E. RUBINI,
E. LAMDIN:
Am. J. Physiol. 182, 553 (1955)
- FARRAND, R.L.,
S.M. HORVATH:
Am. J. Physiol. 197, 499 (1959)
- FINKENSTAEDT, J.T.,
M.P. O'MEARA,
J.P. MERRILL:
J. Clin. Invest. 32, 209 (1953)
- FORBES, G.B.,
A. REID,
J. BONDURANT,
J. ETHERIDGE:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83, 871 (1953)

- FOURMAN, P.,
B. MCCONKEY: Lancet (London) 2, 554 (1958)
- FRIEDBERG, V.: in "Zwanglose Abhandlungen auf dem Gebiet der Frauenheilkunde". Band. 21, VEB. Georg Thieme, Leipzig 1950
- FRIIS-HANSEN, B.J.: Acta paediat. (Uppsala) 43, 444 (1954)
- FRIIS-HANSEN, B.J.,
M. HOLIDAY,
T. STAPLETON,
W.M. WALLACE: Pediatrics 7, 321 (1951)
- FRISCHAUF, H.,
E. ZWEIMÜLLER: Arch. Int. Pharmacodyn. 122, 37 (1959)
- FRONTALI, G.: Acta Med. Acad. Sci. Hung. 15, 129 (1960)
- FÜNGERS, A.,
K. KAISER,
P. MARTINI: Deutsch. Arch. klin. Med. 204, 685 (1958)
- GAHLEN, W.,
H. RÖTTGER: Klin. Wschr. 36, 951 (1958)
- GAMBLE, J.L.,
J.R. ROBERTSON,
C.A. HANNIGAN,
C.G. FOSTER,
L.E. FARR: J. Clin. Invest. 32, 483 (1953)
- GILMAN, A.: Am. J. Physiol. 108, 662 (1934)
- GILMAN, A.: Am. J. Physiol. 120, 323 (1937)
- GOMPERZ, H.: in "Geschichte der Heilkunde bei den Griechen" aus Handbuch der Geschichte der Medizin. Herausgegeben von Max Neuburger und Julius Pagel. Verlag von Gustav Fischer, Jena 1902
- GOOLDEN, A.W.,
J.M. GARTSIDE,
L. SZUR: Clin. Sci. 23, 441 (1962)
- GREGERSEN, M.: Am. J. Physiol. 101, 44 (1932)
- GREGERSEN, M.J.,
J.D. STEWART: Am. J. Physiol. 125, 142 (1939)

- GRÜNER, O.:
Klin. Wschr. 35, 347 (1957)
- GRYNS, G.:
Archiv für die gesamte Physiologie
des Menschen und der Thiere 63, 86
(1896)
- GÜNTHER, Th.,
H.J. DULCE,
E. SCHÜTTE:
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Path. u. Pharmak. 239, 283 (1960)
- HAMBURGER, J.,
G. MATHE:
in Metabolisme de l'eau.
Ed. med. Flammarion, Paris, 1952
- HARRISON, C.S.,
K.T. FALER:
J. Physiol. 188, 568 (1957)
- HEINEMANN, M.:
J. Clin. Invest. 22, 29 (1943)
- HEVESY, G.:
Naturwissenschaften 23, 775 (1935)
- HEVESY, G.,
E. HOFER:
Nature, London 133, 495 (1934a)
- HEVESY, G.,
E. HOFER:
Klin. Wschr. 13, 1524 (1934b)
- HEVESY, G.,
C.F. JACOBSEN:
Acta physiol. scand. 1, 11 (1940)
- HOLMES, J.H.,
M.I. GREGERSEN:
Amer. J. Physiol. 162, 326 (1950a)
- HOLMES, J.H.,
M.I. GREGERSEN:
Amer. J. Physiol. 162, 338 (1950b)
- HOLTMEYER, H.J.:
Deutsch. Arch. klin. Med. 204, 198
(1957)
- HÜTHER, K.J.,
K. KASPEREK,
F. RITZL:
Interner Bericht der K.F.A. Jülich
(1965)
- JACOBI, W.:
in Strahlenschutzpraxis, Teil I
Grundlagen. Karl Thieme Verlag,
München (1961)
- JANSSEN, S.:
Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.
181, 126 (1936)
- JAVAL, A.,
L. BOYET:
C. R. Soc. Biol. 68, 527 (1910)
- KALLIOMÄKI, J.L.,
J. KIRPILÄ,
H.M. KOSKINEN,
V.A.I. LAINE:
Acta rheum. scand. 4, 79 (1958)

- KASPEREK, K.: Persönl. Mitteilung.
- KASPEREK, K.: Interner Bericht der K.F.A.Jülich (1965)
- KLEIN, J.R.,
J.S. HARRIS: J. Biol. Chem. 124, 613 (1958)
- KUENZLER, D.: Schweiz. Med. Wschr. 92, 968 (1962)
- KYLE, L.H.,
R.J. MEYER,
M. SCHAAF,
E.J. WERDEIN: J. Clin. Invest. 35, 1045 (1956)
- LANDS, A.M.,
R.A. CUTTING,
P.S. LARSON: Am. J. Physiol. 130, 421 (1940)
- LANGER, A.,
M. MOFFAT: Phys. Rev. 88, 689 (1952)
- LAST, J.H.,
G.O. MCDONALD,
R.A. JONES,
E.E. BOND: J. Lab. Clin. Med. S. Louis 41, 690 (1953)
- LAVIETES, P.H.,
J. BOURDILLON,
J.P. PETERS: J. Clin. Invest. 14, 105 (1935)
- LEIBMAN, J.,
F.A. GOTCH,
I.S. EDELMAN: Circ. Research 8, 907 (1960)
- LEMAIRE, R.: Press. Therm. Climat. 101, 63 (1964)
- LEVITT, M.F.,
M. GAUDINO: Am. J. Med. 2, 208 (1950)
- LITTRÉ, E.: in "Geschichte der Heilkunde bei den Griechen" aus Handbuch der Geschichte der Medizin.
Herausgegeben von Max Neuburger und Julius Pagel. Verlag von Gustav Fischer, Jena 1902
- LJUNGGREN, H.,
D. IKKOS,
R. LUFT: Acta. endocr. (Copenhagen) 25, 187 (1957)

- LOTTI, G.,
P.G. MENOZZI,
A. MARCENARO:
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 37, 1064
(1961)
- LÜLLMANN, H.:
Med. Exp. (Basel) 2, 13 (1963)
- LYONS, R.H.,
S.D. JACOBSEN,
N.L. AVERY:
Am. J. M. Sc. 208, 148 (1944)
- MANERY, J.F.:
Physiol. Rev. 34, 334 (1954)
- MARCENARO, A.,
G. LOTTI,
P.G. MENOZZI:
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 37, 1070
(1961)
- MARSHALL, E.K.,
D.M. DAVIS:
J. Biol. Chem. 18, 53 (1914)
- MARSHALL, E.K.,
W.C. CUTTING,
K. EMERSON:
Science 85, 202 (1937)
- MCCANCE, R.:
Ned. Tijdschr. Geneesk. 99, 146
(1955)
- MCCANCE, R.A.,
E.M. WIDDOWSON:
Proc. Roy. Soc., London 138, 115
(1951)
- MCNEILL, I.F.,
J.P. WILLIAMS,
F.D. MOORE:
J. Surg. Res. 3, 322 (1963)
- MENOZZI, P.G.,
A. MARCENARO,
G. LOTTI:
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 37, 1067
(1961)
- MERTZ, D.P.:
Aerzt. Forsch. 11, 8 (1957)
- MERTZ, D.P.:
Zschr. klin. Med. 156, 35 (1959)
- MERTZ, D.P.:
Die Extracelluläre Flüssigkeit
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1962)
- MERTZ, D.P.,
F. EPPLER:
Klin. Wschr. 37, 588 (1959)
- MITCHELL, H.H.,
T.S. HAMILTON,
F.R. STEGGERDA,
H.W. BEAN:
J. Biol. Chem. 158, 625 (1945)

- MOENS, R.S.,
R. BUSSET,
R.A. COLETT,
C. NAGANT DE DEUXCHAIKES,
R.S. MACH: Schweiz. Med. Wschr. 93, 932 (1963a)
- MOENS, R.S.,
R. BUSSET,
R.A. COLETT,
C. NAGANT DE DEUXCHAIKES,
R.S. MACH: Schweiz. Med. Wschr. 93, 965 (1963b)
- MOLENAAR, H.,
D. ROLLER: Z. Klin. Med. 136, 1 (1939)
- MOLL, H.C.,
G.W. DAUGHERTY: in Thannhausers Lehrbuch der Stoff-
wechselkrankheiten.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1957)
- MOORE, F.D.: Science 104, 157 (1946)
- MORACZEWSKI, W.V.,
R. ŚLIWINSKI: Biochem. Z. 272, 269 (1934)
- MURPHY, B.,
J.B. DOSSETOR,
J.C. BECK: Canad. J. Biochem. 41, 497 (1963)
- MUSHA, D.: Tohoku J. Exp. Med. 63, 309 (1956a)
- MUSHA, D.: Tohoku J. Exp. Med. 63, 319 (1956b)
- NICHOLS, G.,
N. NICHOLS,
W.B. WELL,
W.M. WALLACE: J. Clin. Invest. 32, 1299 (1953)
- NICHOLSON, J.P.,
J.F. ZILVA: Clin. Chim. Acta. 2, 340 (1957)
- NICHOLSON, J.P.,
J.F. ZILVA: Clin. Sci. 19, 391 (1960)
- OLMSTEAD, E.G.: Life Sci. 10, 745 (1963)
- OLSEN, J.M.,
H.W. BANSI,
K.J. OLSEN,
F. FRETWURST: Acta endocr. K'hvn. 37, 85 (1961)
- OSSERMAN, E.F.,
G.C. PITTS,
W.C. WELHAM,
A.R. BEHNKE: J. appl. Physiol. 2, 633 (1950)

- OVERMAN, R.R.: J. Lab.Clin. Med. 31, 1170 (1946)
- OVERMAN, R.R.,
H.A. FELDMAN: J. Clin. Invest. 27, 1049 (1947)
- OVERTON, E.: Festschrift der Naturforschenden
Gesellschaft in Zürich 41, 382
(1896)
- PACE, N.,
E.N. RATHBUN: J. Biol. Chem. 158, 685 (1945)
- PACE, N.,
L. KLINE,
H.K. SCHACHMAN,
M. HARFENIST: J. Biol. Chem. 168, 459 (1947)
- PAINTER, E.E.: Am. J. Physiol. 123, 159 (1938)
- PASCALE, L.R.,
M.I. GROSSMAN,
H.S. SLOANE: Report Nr. 162, 1. Denver, Colo.
Army Med. Nutrition Labor. 1955
- PETERSEN, V.P.: Acta med. Scand. 160, 471 (1958)
- PETERSON, R.E.,
J.J. O'TOOLE,
W.M. KIRKENDALL: J. Clin. Invest. 38, 1644 (1959)
- PINSON, E.A.: Physiol. Rev. 32, 123 (1952)
- PINSON, E.A.,
E.C. ANDERSON: Am. J. Physiol. 163, 741 (1950)
- PINSON, E.A.,
W.H. LANGHAM: J. Appl. Physiol. 10, 108 (1957)
- PLACER, Z.
R. RATH,
Z. SLABOCHOVA: Cs. gastroent. 16, 35 (1962)
- POPPE, H.: Technik der Röntgendiagnostik
Verlag Georg Thieme, Stuttgart
(1961)
- POSCHENRIEDER, H.: in "Geschichte der Heilkunde bei
den Griechen" aus Handbuch der
Geschichte der Medizin.
Herausgegeben von Max Neuburger
und Julius Pagel. Verlag von Gus-
tav Fischer, Jena 1902

- PRENTICE, T.C.,
W. SIRI,
N.I. BERLIN,
G.M. HYDE,
R.J. PARSONS,
E.E. JOINER,
J.H. LAWRENCE: J. Clin. Invest. 31, 412 (1952)
- PROCKOP, D.J.,
P.S. EBERT: Anal. Biochem. 6, 263 (1963)
- RALLS, J.O.: J. Biol. Chem. 151, 529 (1943)
- REIMOLD, E.: Kinderärztl. Praxis 32, 77 (1964)
- REINIG, W.C.,
E.L. ALBENESIUS: Industrial Hyg. J. 2, 276 (1963)
- RICHMOND, C.R.,
W.H. LANGHAM,
T.T. TRUJILLO: J. Cell. Comp. Physiol. 52, 45 (1962)
- RIECKER, G.,
M. V.BUBNOFF: Klin. Wschr. 36, 556 (1958)
- RITZL, F.: Elektromedizin 2, 207 (1964)
- RITZL, F.,
I. JANZ,
G. HÖSCHLER: Atke 5, 199 (1964)
- ROCHE, J.,
R. MICHEL,
J. KUNLIN,
P. THIÉBLEMONT,
O. MICHEL: C.R. Soc. Biol. (Par.) 153, 910 (1959)
- ROGALA, E.: Arch. Immun. Ther. Exp. 12, 396 (1964)
- ROGALA, E.,
S. KOŚMIDER: Arch. Immun. Ther. Exp. 11, 437 (1963)
- ROVNER, D.R.,
J.W. CONN: J. Lab. & Clin. Med. 62, 492 (1963)
- RUOL, A.,
L. MENOZZI,
F. FURLANELLO: Minerva Gastroent. 8, 37 (1962)
- RYAN, R.J.,
L.R. PASCAL,
T. INOYE: J. Clin. Invest. 35, 1119 (1956)

- SARTORIUS, H.: Klinik und Therapie des Wasser- und Elektrolythaushaltes für die Praxis. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1964)
- SCHADE, H.,
H. MENSCHEL: Zschr. klin. Med. 96, 279 (1923)
- SCHLOERB, P.R.,
B.J. FRIIS-HANSEN,
I.S. EDELMAN,
A.K. SOLOMON,
F.D. MOORE: J. Clin. Invest. 29, 1296 (1950)
- SCHOLZ, A.,
M. KESSEL,
P. KOEPPE: Verh. d. Gesell. f. Innere Medizin 70, 927 (1964)
- SCHÜTTE, E.: Gastroenterologia (Basel) 90, 133 (1958)
- SCHULZ, R.: Mschr. Kinderh. 106, 107 (1958)
- SCHWAB, M.,
K. KÜHNS: Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959)
- SEELMANN-EGGEBERT, W.,
G. PFENNIG: Radionuklid-Tabellen Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung 1964
- SIEBECK, R.: in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 17, 161 (1926)
- SKELTON, J.: Arch. Int. Med. 40, 140 (1927)
- SNIVELY, W.D.,
M.J. SWEENEY: Elektrolyt- und Wasserhaushalt. Verlag von Urban & Schwarzenberg München-Berlin (1958)
- SOBERMAN, R.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71, 172 (1949)
- SOBERMAN, R.J.,
B.B. BRODIE,
B.B. LEVY,
J. AXELROD,
V. HOLLANDER,
J.M. STEELE: J. Biol. Chem. 179, 31 (1949)
- SOGABE, H.: Yokohama Med. Bull. 13, 385 (1962)

- SRICANTIA, S.G.: Lancet (London) 273, 1037 (1957)
- STAFFURTH, J.S.,
I. BIRCHALL: Clin. Sci. 19, 45 (1960)
- STEIN, A.: Z. Kinderheilk. 84, 190 (1960)
- TAPLEY, D.F.: J. Biol. Chem. 222, 325 (1956)
- THOMPSON, R.C.: J. Biol. Chem. 197, 81 (1952)
- THOMPSON, R.C.: J. Biol. Chem. 200, 731 (1953)
- TOMMASELLI, A.,
E. GRAVINA: C.R. Soc. Biol. (Paris) 156, 579
(1962)
- TOMMASELLI, A.,
E. GRAVINA: C.R. Soc. Biol. (Paris) 157, 25
(1963)
- VAUGHAN, B.E.,
E.A. BOLING: J. Lab. Clin. Med. 57, 159 (1961)
- VERNEY, E.B.: Proc. Roy. Soc., London 135, 25
(1947)
- VOLKMAN, A.W.: Meth. Phys. Klasse 26, 202 (1874)
- WALLACE, G.B.,
B.B. BRODIE: J. Pharmacol. Exp. Therap. 65, 214
(1939)
- WALLACE, W.M.: Pediatrics 9, 141 (1952)
- WALSER, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 372
(1952)
- WALSER, M.,
D.W. SELDIN,
A. GROLLMAN: J. Clin. Invest. 32, 299 (1953)
- WATERHOUSE, A.,
J.A. SHANNON: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 50, 189
(1942)
- WATKINS, D.,
S.J. COOPERSTEIN,
A. LAZAROW: Amer. J. Physiol. 207, 431 (1964)
- WATRIN, J.L.: Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 43, 283
(1963)
- WEIR, E.G.,
A.B. HASTINGS: J. Biol. Chem. 129, 547 (1939)

- WEISBERG, H.F.:
Water, Elektrolyte, and Acid-Base Balance. 2nd. Edition, Baltimore 1962. The Williams & Wilkins Company.
- WERBIN, H.,
I.L. CHAIKOFF,
M.R. IMADA:
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 8 (1959)
- WERHEIM, H.:
Zbl. Arbeitsmed. 10, 142 (1960)
- WHITE, H.L.,
D. ROLF:
Am. J. Physiol. 185, 152 (1956)
- WIDAL, F.,
A. WEILL,
E. LAUDAT:
Bull. Soc. Biol. 2, 492 (1911)
- WIDMARK, E.M.P.:
Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der Gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Urban, Berlin und Wien 1932
- WILLIAMS, R.E.,
A.H. SMITH,
G.A. YOUNG,
F.M. PARSONS,
G.W. REED:
Brit. J. Surg. 51, 544 (1964)
- WILLIAMS, R.H.,
G.A. KAY:
Am. J. Physiol. 143, 715 (1945)
- WOLF, A.V.:
Am. J. Physiol. 161, 75 (1950)
- ZAK, G.A.:
J. Lab. Clin. Med. 49, 623 (1957)
- ZOCCHI, G.,
L. RODRIGUEZ DE AGNESE,
E. REALE,
J. DECURGEZ:
El Dia Médico 35, 2091 (1963)
- ZOELLNER, N.:
in Thannhausers Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1957)
- ZSEBOK, Z.,
J.R. PETRANYI:
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 19, 137 (1963)

